

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВАХИТОВА ЕКАТЕРИНА БОРИСОВНА

**ОЦЕНКА РИСКОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА СО
СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

3.1.20 Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент,
Хромцова Оксана Михайловна

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Роль бета-адреноблокаторов в терапии больных ХСНнФВ ЛЖ.....	14
1.2 Определение целевой ЧСС у больных с синусовым ритмом и ХСНнФВ.....	24
1.3 Влияние ХСНнФВ на качество жизни пациентов и приверженность лечению.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	32
2.2 Методы исследования.....	38
2.2.1 Инструментальные методы исследования.....	39
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	40
2.2.3 Методы изучения параметров качества жизни и приверженности лечению.....	41
2.2.4 Оценка приверженности лечению.....	42
2.2.5 Методы оценки клинического состояния.....	42
2.3 Методы лечения.....	43
2.4 Методы статистической обработки материала.....	46
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ.....	47
3.1 Особенности клинико-лабораторного статуса пациентов.....	47
3.2 Характеристика эхокардиографических параметров пациентов.....	49
3.3 Показатели качества жизни пациентов и приверженности лечению.....	51
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	55
4.1 Клиническо-лабораторная характеристика пациентов на фоне терапии через 6 месяцев.....	55
4.2 Структурно-геометрические параметры сердца у пациентов на фоне терапии.....	57
4.3 Оценка качества жизни пациентов и приверженности лечению на фоне терапии.....	60
4.4 Характеристика пациентов в зависимости от частоты сердечных сокращений.....	62

4.4.1 Особенности клинического статуса пациентов в зависимости от ЧСС	67
4.4.2 Особенности структурно-геометрических характеристик пациентов в зависимости от ЧСС	70
4.4.3 Особенности качества жизни пациентов и приверженности лечению в зависимости от ЧСС	73
4.5 Характеристика пациентов по величине фракции выброса в динамике лечения	74
4.6 Сравнение эффективности пульсурежающей терапии на фоне изолированного приема ББ и при добавлении ивабрадина	83
4.7 Анализ результатов лечения пациентов основной группы с коморбидной патологией	83
4.8 Результаты 5-летнего наблюдения за основной группой пациентов и комбинированные конечные точки	87
4.9 Клинические наблюдения	87
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	95
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119
ПРИЛОЖЕНИЕ А. СВОДНАЯ ТАБЛИЦА ВИЗИТОВ	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АНКЕТА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	159
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ОПРОСНИК МОРИСКИ-ГРИНА	161
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ХСН (ШОКС) В МОДИФИКАЦИИ МАРЕЕВА В.Ю.	162
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ТЕСТ С ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди основных причин смертности населения они сохраняют лидирующие позиции. Так, по данным РОССТАТ, в 2023 году смертность от ССЗ в Российской Федерации составила 556,7 случаев на 100 000 человек населения (46,1 % от всех причин смерти), оставив позади новообразования, внешние причины, болезни органов пищеварения и органов дыхания (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_2023.xlsx).

Одно из основных проявлений ССЗ – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По данным российских эпидемиологических исследований доля ХСН в РФ за последние 20 лет выросла с 6,1 до 8,2% [81]. Результаты трех регистров (ЭПОХА-О-ХСН 2002 г., РЕГИСТР ОССН 2012 г. и регистр РКО ПРИОРИТЕТ-ХСН 2022г.) указывают на раннее появление признаков ХСН в РФ (средний возраст < 70 лет), что меньше, чем в большинстве зарубежных исследований. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет пальму первенства среди причин ХСН (более 60%), при этом 20% пациентов имеют в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) [5, 24, 57]. За счет федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», стартовавшего в 2019 году, произошло значимое улучшение выживаемости пациентов после ОИМ ($p < 0,0001$) на фоне широкого применения ЧКВ, поэтому в дальнейшем ожидается значимое увеличение доли пациентов с ХСН, имеющих в анамнезе ОИМ [80]. АГ лидирует (80%) среди прочих сопутствующих заболеваний при ХСН [3, 30, 35]. Частота СД увеличилась с 13,6% в 2002 году до 20,4% в 2012 году и до 26,7% в 2022 году [52]. Сходные данные получены за период трех срезов исследования ЭПОХА-ХСН: значимое увеличение распространенности сахарного диабета, а также ожирения и фибрилляции предсердий в РФ [80].

По данным регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН (2020-2023) число пациентов с ХСНнФВ увеличилось с 14,4% в 2002 г. до 26,2% в 2012 г. и до 44,2% в

2022 г. [61]. ХСН ассоциирована с плохим прогнозом для жизни. Так, в РФ средняя годовая смертность среди пациентов с клинически выраженной ХСН составляет 12% [75]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН при ХСН I–II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 года, при этом ни один из таких пациентов не проживает больше 10 лет [80]. Результаты недавно проведенного пятилетнего амбулаторного наблюдения пациентов с сердечной недостаточностью в специализированном центре лечения ХСН продемонстрировали важность динамического наблюдения пациентов: общая и СС смертность была значимо ниже у пациентов, наблюдавшихся в центре, нежели у наблюдавшихся в ЛПУ по месту жительства (32,3% против 53,5%, $p < 0,001$). Кроме этого выявлено ухудшение прогноза выживаемости пациентов при увеличении счета баллов ШОКС и возраста, а также при более низких значениях САД и ТШХ [62].

У части пациентов с ХСНнФВ на фоне оптимизации терапии происходит улучшение ФВ. В настоящее время ХСН с улучшенной ФВ представляет собой отдельный фенотип ХСН, характеризующийся лучшим прогнозом, чем ХСН с персистирующим снижением ФВ. Однако до конца остается неясным, какие факторы влияют на улучшение ФВ [119].

Терапия, направленная на улучшение исходов и снижение смертности при ХСН, в настоящее время хорошо изучена [21, 22, 27, 32, 142, 168, 170, 210]. Тем не менее, анализ результатов исследования ЭПОХА-ХСН продемонстрировал неэффективное назначение в РФ базисной терапии ХСН в виде недостижения целевых дозировок и плохого контроля гемодинамических параметров, что, в свою очередь, ассоциировано с плохим прогнозом при ХСН [80].

ББ у пациентов с ХСНнФВ, а также после перенесенного инфаркта миокарда, рекомендуются для снижения смертности и госпитализаций, а также для профилактики симптомов ХСН [28, 29, 34]. На сегодняшний день доказано, что неселективный β 1- и β 2-блокатор, обладающий дополнительными свойствами α 1-блокатора, антиоксиданта и антипролиферативного средства – карведилол (USCP, 1996; Австралийско–Новозеландское исследование 1997; COPERNICUS,

2003; COMET, 2003) и высокоселективный β 1-блокатор без дополнительных свойств - бисопролол (CIBIS II, CIBIS III) обладают способностью снижать госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и смертность в когорте пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка.

Плохой прогноз при ХСН, в частности, ассоциирован с увеличенной ЧСС, в связи с чем ЧСС является важным прогностическим маркером, а достижение целевого диапазона ЧСС представляет собой цель терапии ХСН [16]. По данным Valika и соавт. (2018), предиктором патологического ремоделирования миокарда является исходно высокая ЧСС, и раннее регулирование ЧСС у недавно диагностированных пациентов с ХСН может повысить вероятность обратного ремоделирования миокарда [189]. ЧСС также является важным детерминантом сердечных аритмий: низкая ЧСС может приводить к развитию фибрилляции предсердий, а высокая ЧСС после физической нагрузки - к внезапной сердечной смерти [160]. Также имеются данные, что повышенная ЧСС (>70 в минуту) увеличивает риск повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [94].

Многочисленные исследования ББ подтвердили их способность снижать сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХСНнФВ, подчеркнув связь между более низкой ЧСС и снижением смертности [31, 37, 38, 45, 49, 51, 217]. Увеличение дозы ББ, ключевое в лечении ХСНнФВ, зачастую ограничивается гемодинамическим профилем пациентов. Так, по данным регистра ХСН Европейского Кардиологического общества (ESC), целевая доза ББ была достигнута только у 17,5% пациентов [63, 160]. В данном случае, на фоне терапии ББ и при ограничениях в титровании их дозы, ивабрадин, препарат, снижающий ЧСС, ингибирующий f-каналы в клетках-водителях, продемонстрировал улучшение результатов данной когорты пациентов при синусовом ритме и повышенной ЧСС [102, 156, 175]. При этом до сих пор не определена нижняя граница допустимого урежения ЧСС при ХСНнФВ [46].

Проблема приверженности лечению остается в центре внимания как исследователей, так и практикующих врачей. Наиболее важными факторами,

способными повлиять на поведение пациента и комплаентность, могут являться предпочтения больного и его удовлетворенность от лечения, а также имеющиеся у него изменения в аффективной сфере, его субъективная оценка своего состояния. Однако достоверной информации по этим вопросам в литературе недостаточно, так как оценка приверженности лечению выполнена в относительно небольшом числе исследований по сравнению с количеством исследований различных препаратов (Н. А. Николаев и соавт., 2020 г). Поэтому проблема приверженности лечению на сегодняшний день не потеряла своей актуальности [50, 68].

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени накоплено много данных клинических исследований, литературных обзоров, метаанализов исследований влияния ББ на клиническое состояние и прогноз при ХСНнФВ ЛЖ [14, 59, 60, 65, 66, 105, 4, 173, 141, 169]. Применение четырехкомпонентной схемы терапии у данной категории больных, составной частью которой являются ББ, является неоспоримым [19, 47, 48, 55, 217]. Исследователи, сравнивавшие влияние различных ББ из списка рекомендованных к терапии при ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, не пришли к единой позиции в отношении преимуществ того или иного ББ [73]. Так, ряд исследований показали одинаковую эффективность бисопролола и карведилола при ХСН [18, 53 118, 260], тогда как другие выделили в приоритет бисопролол [86, 255], третьи – карведилол [36, 78, 258, 151, 120]. Вопросы рекомендуемой ЧСС при ХСН ишемической этиологии в литературе освещены недостаточно. Так, определен целевой диапазон ЧСС у пациентов с ИБС без ХСН: 55-60 ударов в минуту [204, 132]. Достижение данного уровня ЧСС ассоциировано с улучшением клинического течения заболевания [69]. При этом в научной литературе нет однозначной позиции по поводу рекомендованного целевого диапазона ЧСС при ХСНнФВ ЛЖ. Так, до сих пор остается неясным, какая степень увеличения ЧСС по сравнению с условной нормой является

«компенсаторной», какая – «дезадаптивной» [46]. Также до сих пор не определена нижняя граница допустимого урежения ЧСС [46].

Цель исследования

Определить предикторы прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса левого желудочка при длительном динамическом наблюдении.

Задачи исследования

1. Оценить прогностическую значимость ЧСС в прогрессировании ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ и синусовым ритмом на фоне ПИКС и влияние пульсурежающей терапии β -блокаторами и ивабрадином на клиническо-функциональное состояние и качество жизни пациентов.
2. Установить оптимальный диапазон ЧСС и его взаимосвязи с клиническо-функциональным состоянием, структурно-геометрическими параметрами ЛЖ, уровнем АД, качеством жизни и комплаентностью пациентов.
3. На основании полученных данных научно обосновать влияние пульсурежающей терапии на достижение целевого диапазона ЧСС и исходы у больных с ХСН при длительном динамическом наблюдении.
4. Выделить основные предикторы прогрессирования ХСНнФВ у пациентов с ПИКС и синусовым ритмом.

Научная новизна

Определена тактика пульсурежающей терапии бета-блокаторами и ивабрадином, позволяющая минимизировать развитие артериальной гипотонии и ассоциированных с ней нежелательных явлений у больных ХСН ишемической этиологии с систолической дисфункцией левого желудочка. Установлен целевой диапазон ЧСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и синусовым ритмом на фоне ПИКС и его взаимосвязи с клиническо-функциональным состоянием, структурно-геометрическими параметрами ЛЖ, уровнем АД, качеством жизни и комплаентностью пациентов. Определено, что рекомендуемый в терапии

пациентов с ИБС диапазон ЧСС 55-60 ударов в минуту нецелесообразен при присоединении систолической дисфункции ЛЖ, так как он ассоциируется с развитием симптомной артериальной гипотонии, нарастанием симптомов ХСН и развитием ФП. Оценено влияние бисопролола и карведилола на достижение целевого диапазона ЧСС и исходы у больных с ХСНнФВ. Получены новые данные о положительном влиянии карведилола на клиническое состояние пациентов, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, а также на снижение вероятности наступления декомпенсации ХСН, снижение числа госпитализаций и смертности. Выделены основные предикторы прогрессирования ХСНнФВ у пациентов с ПИКС и синусовым ритмом: нецелевая ЧСС (>70 и <60 ударов в минуту), низкий уровень САД (<120 мм рт.ст.) и ДАД (<70 мм рт.ст.), отсутствие прироста ФВ ($<5\%$) на фоне терапии, высокие значения BNP, отсутствие реваскуляризации миокарда в анамнезе.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании данных проведенного исследования подтверждена значимость пульсурежающей терапии в оптимизации лечения, а также важность динамического врачебного наблюдения у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ. Определены целевые уровни базовой ЧСС, ассоциированные с улучшением клинико-функционального состояния и КЖ у пациентов с ХСНнФВ, синусовым ритмом и ПИКС. Определено, что стремление к достижению целевой в терапии ИБС ЧСС 55-59 в минуту у категории пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в ряде случаев ассоциировано с развитием НЯ, а также предложена схема оптимизации пульсурежающей терапии, которая позволит избежать их развития. Выявлен ряд преимуществ карведилола в терапии когорты пациентов с ХСНнФВ ишемической этиологии. Данные, полученные в исследовании, могут помочь кардиологам и терапевтам в оптимизации и индивидуализации схем терапии пациентов с учетом профиля их заболевания.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., доцент Ю.А. Семёнов) на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Попов А.А.) в период с 2016 по 2024 г.г. Набор пациентов в исследование осуществлялся на клинической базе кафедры – в отделении кардиологии ГБУЗ СО ЦГБ №7 при наличии разрешения локального Этического комитета при ГБУЗ СО «ЦГБ №7» г. Екатеринбурга (протокол №75 от 26.02.2016 г.). Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г.

Первый этап исследования – ретроспективное исследование стационарных и амбулаторных карт 485 пациентов ГБУЗ СО «ЦГБ №7» г. Екатеринбурга.

Второй этап: на условиях добровольного информированного согласия в исследование включено 80 пациентов, страдающих ХСН.

Третий этап – рандомизация пациентов основной группы на две подгруппы в зависимости от вида принимаемого ББ (пациенты подгруппы А (n=40) принимали карведилол (Карведилол-АКОС® (СИНТЕЗ, ОАО, Россия)), пациенты подгруппы Б (n=40) – бисопролол (Конкор® (MERCK HEALTHCARE, KGaA, Германия))). Проведена комплексная оценка данных анамнеза, антропометрии, структуры коморбидной патологии, клинико-функциональных данных, результатов лабораторных и инструментальных обследований. Первичной конечной точкой считали смерть от сердечно-сосудистых причин. Вторичной конечной точкой считали госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлен целевой диапазон базовой ЧСС 60-69 в минуту у пациентов с ХСНнФВ ишемической этиологии и синусовым ритмом путем оптимизации пульсурежающей терапии β -блокаторами и ивабрадином.
2. У пациентов с ХСН ишемического генеза достижение диапазона ЧСС 60-69 в минуту ассоциируется с улучшением клинического состояния, повышением толерантности к физическим нагрузкам, улучшением некоторых структурно-функциональных параметров сердца (увеличение ФВ, снижение ИОЛП, ИКДО и среднего показателя E/A) и улучшением качества жизни.
3. Определена сравнительная эффективность терапии бисопрололом и карведилолом у пациентов с систолической ХСН; выявлено преимущество карведилола в улучшении переносимости физических нагрузок, общей и физической составляющей качества жизни, снижении вероятности наступления декомпенсации ХСН, числа госпитализаций и смертности.
4. Оценены риски и определены предикторы прогрессирования ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (нецелевая ЧСС (>70 и <60 ударов в минуту), низкий уровень исходного САД (<120 мм рт.ст.) и ДАД (<70 мм рт.ст.), отсутствие прироста ФВ на фоне терапии, высокие значения BNP, отсутствие реваскуляризации миокарда в анамнезе).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными, таблицами и научно обоснованы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов

«Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2016), IV Региональной конференции « Актуальные вопросы внутренней медицины» памяти профессора С.С. Бараца, (Екатеринбург, 2016), конференции «Медико-социальные и психологические аспекты промышленных агломераций», (Екатеринбург, 2016), международном форуме «Прорывные технологии в науке и медицинском образовании» (Екатеринбург, 2022), конференции «Scientific Research of the SCO countries: Synergy and Integration» (Пекин, Китай, 9 октября 2024), международном конгрессе «Терапия и профилактическая медицина», (Москва, 2024), X международной научно-практической конференции "Медицинское образование, наука, практика", (Екатеринбург, 2025). Результаты работы отмечены дипломами II степени на I Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2016), I степени на X международной научно-практической конференции "Медицинское образование, наука, практика", (Екатеринбург, 2025 г.). Апробация работы состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 9-25 от 17.09.2025).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 - в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения (центр лечения ХСН) и амбулаторно-поликлинической службы ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбурга, терапевтов и кардиологов медицинского центра ООО «Поликлиника 118» г. Екатеринбурга и в учебный процесс студентов 6-го курса лечебно-профилактического факультета, врачей ординаторов кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург).

Личный вклад автора в проведение исследования

Личный вклад автора в проведённое исследование состоит в определении цели и задач, сборе первичных данных, обследовании и лечении больных, проведении функциональных тестов, формировании электронной базы данных, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику, написании и оформлении рукописи.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Характеристика исследуемой группы больных до начала лечения», главы с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 80 отечественных и 193 зарубежных источника, 5 приложений. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 7 рисунками и 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль бета-адреноблокаторов в терапии больных ХСНнФВ ЛЖ

Начиная с 2020 года Клинические рекомендации диктуют необходимость придерживаться «квадротерапии» ХСН [76, 147]. Однако, помимо реализации данной схемы терапии также важно индивидуализировать лечение с учетом ЧСС в покое, уровня артериального давления, сопутствующих заболеваний и наличия аритмий [22, 70].

Стоит отметить, что терапия ХСН в РФ далека от совершенства. Так, по данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, частота назначения даже трехкомпонентной терапии в РФ в 2022 году составила 44,3%, а в 2023 году - 46,2%, четырехкомпонентной терапии - 11,8% в 2022 году и 24,1% - в 2023 году [61]. При этом целевой показатель ЧСС достигнут только у 50% амбулаторных и стационарных пациентов при средней ЧСС от 74,0 [69,2; 80,0] (ЭПОХА-Не-Сити) до $75,4 \pm 14,5$ уд./мин (ПРИОРТЕТ-ХСН) [61]. При анализе медицинских амбулаторных карт пациентов с ХСН (ЭПОХА-Не-Сити) оказалось, что только 12,4% пациентов, находящихся на трехкомпонентной терапии, имели целевые показатели ЧСС и АД, а на фоне квадротерапии таковые не достигнуты ни у одного (!) пациента. Кроме того, ни у одного пациента с ХСН из наблюдаемой с 1998 по 2022 год выборки не достигнуты дозы базисных препаратов выше 50% от целевых, а из рекомендованных ББ только бисопролол назначается в максимальной дозировке 50% от целевой [74, 61]. Также важно отметить, что недостижение целевых доз ББ является проблемой не только в РФ, но и во всем мире [223]. Недостижение целевых доз ББ при этом может быть связано не только с их возможным негативным влиянием на гемодинамику, но и с открытыми в последние годы такими НЯ, как риск острого повреждения почек при использовании бисопролола и возможность развития синдрома BRASH (брадикардия, почечная недостаточность, блокада AV узла, шок и гиперкалиемия) при использовании метопролола и карведилола [238].

Блокаторы бета-адренорецепторов получили широкое распространение в терапии ХСН [23, 82, 84, 88, 90, 91, 93, 95, 96]. В связи со своим комплексным действием, наряду с блокадой САС, данная группа препаратов оказывает блокирующее влияние и на такие системы как РААС, система цитокинов, эндотелиновая система, также ответственных за прогрессирование ХСН [17, 98, 163]. Общеизвестно, что чрезмерная активация САС приводит к достоверному повышению риска внезапной смерти и смерти от прогрессирования ХСН [75, 110]. В связи с этим основной целью использования ББ при ХСН является улучшение прогноза пациентов и снижение смертности. Поскольку β -адренорецепторы представлены также в юктагломерулярном аппарате, ББ, посредством их угнетения, вызывают и снижение активности ренина. Таким образом, ББ воздействуют на такое звено патогенеза ХСН как гиперактивация РААС системы. Кроме этого, ББ обладают и кардиопротективным действием, замедляющим прогрессирование декомпенсации и уменьшающим число госпитализаций [67, 105, 173, 4, 141, 169]. Отрицательный инотропный эффект ББ имеет место только в течение первых двух недель приема, после чего сердечный выброс начинает расти [161].

На сегодняшний день выполнено более 30 плацебо-контролируемых исследований по изучению влияния различных ББ на показатели функции левого желудочка и продолжительность жизни больных. В результате ББ показали способность снижать риск смерти больных с декомпенсированной ХСН на 29%. Однако при этом в большинстве случаев ББ назначались совместно с иАПФ [145, 89, 172, 192, 100, 111].

В настоящее время доказали свою эффективность в снижении риска смертности при ХСН 4 ББ, влияющие на разные типы рецепторов и имеющие различную способность к вазодилатации: бисопролол, карведилол, метопролола сулцинат замедленного высвобождения, небиволол, и в настоящее время ББ, наряду с иАПФ, являются основными препаратами в терапии ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка [111, 125, 126, 137]. Данная группа

препаратов должна применяться у всех больных ХСН II-IV ФК по NYHA при отсутствии противопоказаний [99, 87, 255, 153, 136].

Бисопролол является селективным ББ, действующим изолированно на β -1 адренорецепторы, в то время как карведилол является единственным среди рекомендованных к терапии ХСНнФВ неселективным ББ, угнетающим помимо β -1 рецепторов также β -2 и α -адренорецепторы. Бисопролол снижает активность ренина в плазме крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, урежает ЧСС, оказывая антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие, при этом не обладает мембраностабилизирующими свойствами. На начальных этапах приема бисопролол вызывает повышение ОПСС. Карведилол обладает мембраностабилизирующими свойствами. Оказывает антиоксидантное действие, устраняя свободные кислородные радикалы, снижает ОПСС, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце.

Бисопролол является высокоселективным ББ, имеющим тропность к β -1 рецепторам миокарда. В патогенезе ХСН отрицательный эффект гиперактивации САС связан с избыточной стимуляцией β -1-адренорецепторов, в связи с чем наиболее логичным представляется применение препарата, блокирующего именно данную группу рецепторов. Согласно данным проведенных исследований, бисопролол также является безопасным и хорошо переносимым препаратом [2, 52]. С другой стороны, в последние годы зафиксированы такие возможные НЯ на фоне приема бисопролола, как риск острого повреждения почек [238].

При сочетании ХСН и ХОБЛ бисопролол наряду с небивололом является препаратом выбора среди других представителей данной группы [75, 56]. По данным М.Г. Бубновой и Е.А. Поддубской (2011), наличие селективности расширяет возможности использования ББ при сопутствующих заболеваниях и снижает риск появления ряда побочных эффектов, которые в основном обусловлены воздействием на β 2-адренорецепторы [7]. Применение высокоселективного бисопролола у больных с ИБС и ХСН сопровождается снижением летальности и заболеваемости, а также улучшением общего состояния больных. [52, 191]. В проведенных исследованиях бисопролол зарекомендовал

себя как препарат, влияющий на первичные конечные точки и соответствующий целям терапии ХСН. Так, по данным двух плацебо-контролируемых исследований CIBIS и GIBIS II, бисопролол снижает общую сердечно-сосудистую смертность больных с тяжелой ХСН на 29%, а риск внезапной смерти на 44%. В группе бисопролола отмечено улучшение толерантности больных с ХСН к физической нагрузке [86, 255].

В исследовании CIBIS II изучалось влияние длительной терапии бисопрололом на смертность больных с ХСН III-IV ФК (фракция выброса ЛЖ < 35%). Больные находились на стандартной поддерживающей терапии и после рандомизации дополнительно получали бисопролол или плацебо. Эффективность исследуемого препарата не зависела от функционального класса ХСН, но прослеживалась зависимость от этиологии сердечной недостаточности. Так, бисопролол снижал общую смертность как у мужчин, так и у женщин в среднем на 39% у больных с ХСН ишемической этиологии, и лишь на 15% при дилатационной кардиомиопатии [255, 248].

Исследование CIBIS III показало, что начальная терапия бисопрололом по сравнению с начальной терапией эналаприлом у пациентов старше 65 лет приводила к меньшему числу смертельных исходов, развитию их в более поздние сроки, а также к снижению риска смерти на 28 и 31% в конце периода монотерапии и через 1 год лечения соответственно [269].

Карведилол является неселективным β -1,2 и α -адреноблокатором и наряду с бисопрололом рекомендован в терапии ХСНнФВ ЛЖ. К середине 90-х годов 20 века накопилось значительное количество данных, свидетельствующих, что длительная β -адреноблокада, оказывая выраженное кардиопротективное действие, способна в значительной мере восстановить нарушенную систолическую функцию левого желудочка у таких пациентов и улучшать их клинико-функциональное состояние. Сочетание в карведилоле выраженных β -адреноблокирующих и антиоксидантных свойств стало основным мотивом для планирования мультицентрового испытания его влияния на выживаемость у больных с ХСН— USCP (US Carvedilol Heart Failure Program). Выяснилось, что 6-

месячный прием карведилола в сочетании с ингибитором АПФ и диуретиком снижает количество смертельных исходов на 65% (в том числе внезапной сердечной смерти на 56%) в сравнении с клинически сопоставимой группой пациентов с ХСН, принимавших плацебо [258]. Степень снижения смертности в исследовании USCP оказалась почти в два раза выше, чем в исследованиях CIBIS II (бисопролол) и MERIT-HF (метопролол CR/XL). При этом по функциональному классу и фракции выброса левого желудочка пациенты в этих вышеуказанных исследованиях резко не отличались [258, 152, 144, 249].

В исследовании PRECISE доля пациентов с симптомами ХСН III-IV ФК в группе, получавшей карведилол, уменьшилась с 64 до 41%, а ФК ХСН снизился ($p = 0,001$) [133].

Исследование МОСНА продемонстрировало эффективность малых доз карведилола — 6,25 мг 2 раза в сутки, увеличивающуюся по мере их увеличения и нехарактерную для метопролола и бисопролола [151]. В плацебо-контролируемом исследовании CAPRICORN (2002) у больных с ПИКС и систолической дисфункцией ЛЖ на фоне приема карведилола достоверно снижалась общая смертность (в среднем на 23%) и риск внезапной сердечной смерти (на 26%) вне зависимости от пола, возраста больных, этиологии и тяжести ХСН [138, 122].

В исследовании Caromolla S. с соавт. (2000) у больных с дилатационной кардиомиопатией и тяжелой ХСН ($ФВ=24\pm7$) длительная терапия карведилолом была ассоциирована с уменьшением ремоделирования ЛЖ, уменьшением выраженности митральной регургитации и увеличением интервала Т-Р на ЭКГ, характеризующим восстановление диастолического резерва. При ХСН III-IV ФК, протекающей в сочетании с рестриктивным или псевдонормальным типами нарушения релаксации ЛЖ, действие карведилола по нормализации диастолической функции начинается уже через 4 месяца и сохраняется через 1 год после начала лечения, предшествует улучшению систолической функции, состояния гемодинамики и минимально зависит от степени снижения ЧСС и АД [103].

Исследование CARMEN продемонстрировало обратное развитие ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН как на фоне монотерапии карведилолом, так и на фоне комбинированной терапии карведилола с эналаприлом [244].

В исследовании ЭКСТАЗ у пациентов с ХСН II-III ФК NYHA на фоне монотерапии карведилолом происходила стабильная блокада активности САС и РААС [79].

Исследование COMET демонстрирует, что карведилол обеспечивает высоко достоверное 17%-е ($p=0.0017$) улучшение выживаемости в долгосрочной перспективе, а именно средний «выигрыш» в расчетной продолжительности жизни на 1,4 года при максимальной продолжительности наблюдения пациентов до 7 лет, и подтверждает, что всесторонняя β 1-, 2- и α -блокада превосходит традиционную β 1-селективную блокаду [120].

В клиническом исследовании CHRISTMAS, включавшем больных ХСН ишемической этиологии, продемонстрировано снижение частоты желудочковых аритмий под влиянием карведилола по сравнению с группой плацебо [216].

Плацебо-контролируемое исследование COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) представило результаты влияния карведилола на выживаемость больных с тяжелой ХСН, относящихся к IV ФК с ФВ < 25 % [139, 154]. Контингент таких больных сам по себе характеризуется плохим прогнозом (смертность — примерно 20% в течение ближайшего года). В течение 21 месяца наблюдения смертельных исходов в группе карведилола отмечено на 34% меньше, чем в группе плацебо ($p=0,0014$). Результаты исследования COPERNICUS позволили официально позиционировать карведилол в качестве препарата выбора у пациентов с тяжелой СН и критически сниженной ФВ ЛЖ.

В подгрупповом анализе исследования COPERNICUS оценивался уровень систолического АД, который у 158 (5,8%) пациентов, включенных в исследование, исходно составлял 85-95 мм рт. ст. Несмотря на сложности очень медленного и аккуратного титрования карведилола у этой подгруппы больных,

препарат снижал риск смерти пациентов с ХСН и гипотонией так же, как и у больных с нормальным АД [109]. Чем выше был исходный уровень АД, тем большим было его снижение при лечении карведилолом. При исходной гипотонии в результате упорядочения лечения и контроля за пациентами, а также из-за постепенного возрастания сердечного выброса АД не только не снижалось, но даже повышалось, причем в группе применения карведилола - на 5,5 мм рт. ст.

В трех исследованиях, входящих в US Carvedilol Heart Failure Trials Program, не было продемонстрировано положительного влияния карведилола на переносимость субмаксимальной физической нагрузки. Однако в одном из исследований, входящих в данную программу, карведилол приводил к достоверному увеличению (по сравнению с исходным уровнем) дистанции, которую проходили в течение 6 минут пациенты [166].

В Australia/NZ study (Australia & New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Trial) изучалось применение карведилола у пациентов с ишемической ХСН. В этом двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом исследовании принимали участие пациенты с ФВ левого желудочка <45% (ХСН I-III ФК). Результаты продемонстрировали значительное увеличение фракции выброса под влиянием карведилола в сравнении с плацебо, однако толерантность к физической нагрузке после 12 месяцев лечения существенно не отличалась между основной и контрольной группами. Однако при применении карведилола отмечено снижение на 26% комбинированной конечной точки, включающей смертность и госпитализации (50 против 63%, $p = 0,02$) [166, 235].

Низкие темпы нарастания ХСН у больных при лечении карведилолом, вероятно, связаны с его дополнительным вазодилатирующим действием, обусловленным блокадой α -рецепторов. Этот дополнительный эффект, возможно, и позволяет устранить отрицательное инотропное действие, возникающее на начальных этапах блокады β -рецепторов. У селективных ББ метопролола и бисопролола эти выгодные характеристики отсутствуют, у обоих препаратов была показана эффективность только высоких доз [165].

Исследование АРХИМЕД (больные с ХСН преимущественно ишемической (в 88,8%) этиологии, в том числе в 55,6% случаев с анамнезом ИМ и средней ФВЛЖ $47,2 \pm 0,8\%$) продемонстрировало, что 6-месячное лечение карведилолом дополнительно к блокаторам РААС оказалось высоко эффективным и хорошо переносимым (НЯ 4,5% против 11% в контроле, $p=0,009$), а также обозначило важность динамического врачебного наблюдения и титрования доз ББ [Доложено на: конгрессе Человек и Лекарство 18/04/2007; конгрессе ВНОК (РКО) 10/10/2007; конгрессе ОССН 07/12/2006]. Так, несмотря на то, что в группе контроля 66,7% больных принимали ББ, тщательное титрование карведилола в амбулаторных условиях позволило достоверно улучшить клиническое состояние по ШОКС, КЖ, толерантность к физическим нагрузкам, структурно-функциональные параметры сердца, уменьшить количество госпитализаций, внеплановых визитов к врачу, вызовов СМП, снизить потребность в приеме диуретиков и нитратов.

В реальной клинической практике решение врача о выборе конкретного ББ (из списка рекомендованных при ХСН) часто определяется личными предпочтениями и не базируется на данных доказательной медицины. Так, по данным Taborsky и соавт. (2020), в Чехии чаще всего назначается метопролол, в последние годы увеличилось количество выписываемого бисопролола и небиволола в ущерб карведилолу из-за личных предпочтений врачей [106].

По данным Акининой А.В. (2007), применение карведилола, бисопролола и небиволола в комплексной терапии ХСН с различной этиологией одинаково положительно влияет на ее течение в виде снижения ФК ХСН, повышения толерантности к физической нагрузке, достоверного увеличения фракции выброса ЛЖ и уменьшения количества случаев прогрессирования ХСН [18].

Исследованием, напрямую сравнивающим эффективность и переносимость карведилола в сравнении с бисопрололом, стала работа Чесниковой А.И. и соавт. (2008), в которой показана большая эффективность карведилола в виде улучшения сократимости миокарда и улучшения диастолической функции ЛЖ. [58].

В многоцентровом рандомизированном, двойном слепом исследовании CIBIS-ELD не было обнаружено различий в достижении целевых дозировок ББ (24% в группе бисопролола vs. 25% в группе карведилола) и их переносимости через 12 недель терапии ($p=0,636$). Кроме того, в финале группы бисопролола и карведилола не различались по функциональному классу NYHA, фракции выброса ЛЖ, дистанции теста 6-минутной ходьбы и показателям качества жизни, однако обнаружено более значительное снижение ЧСС в покое в группе бисопролола (-8,0 vs. -5,6 уд. в минуту, $p=0,017$) [118, 180].

Wikstrand и соавт. (2013), сравнив стратифицированные подгруппы в исследовании MERIT-HF с пациентами в CIBIS-II (класс NYHA III/IV и ФВ $\leq 35\%$), COPERNICUS (NYHA III/IV и ФВ $<25\%$) и с пациентами с систолической ХСН в SENIORS-SHF (возраст ≥ 70 лет и ФВ $\leq 35\%$), пришли к выводу, что эффективность и переносимость бисопролола, карведилола и метопролола CR/XL схожи у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, независимо от класса NYHA или фракции выброса [260].

Rain и соавт. (2015), проведя обзор сравнительных РКИ, пришли к выводу об отсутствии различий в частоте госпитализаций на фоне терапии карведилолом, бисопрололом и метопрололом, но в лучшем влиянии карведилола на прогноз выживаемости при ХСН. Авторы связывают эти различия с дополнительными плеiotропными эффектами карведилола, которые до сих пор не до конца изучены [234].

По мнению Fröhlich и соавт. (2017), бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат имеют одинаковое влияние на прогноз при ХСНнФВ [165]. Солидарны с данной позицией и Tsutsui с соавт. (2019): на японской популяции с ХСНнФВ не выявлено значительных различий между бисопрололом и карведилолом в переносимости целевых доз, а также в клинической эффективности и безопасности, однако отмечено более выраженное снижение ЧСС при применении бисопролола и уровня BNP при применении карведилола [107]. Повышенный уровень BNP плазмы крови – независимый и сильный предиктор общей смертности и первого сердечно-сосудистого события в общей популяции

больных ХСН. Повышенные концентрации BNP, зафиксированные в любой период наблюдения у больных с ХСН, связаны с высоким краткосрочным риском смерти. Определение концентрации BNP при ХСН позволяет определить группу высокого риска развития осложнений вне зависимости от степени сохранности систолической функции ЛЖ и рекомендовано в качестве мониторинга эффективности фармакотерапии. Определение BNP позволяет проводить диагностику ХСН среди ранее нелеченных больных, проводить дифференциальную диагностику сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической), точно оценивать выраженность ЛЖ дисфункции, определять показания к терапии ХСН и оценивать её эффективность, оценивать долгосрочный прогноз [8].

Также в литературе имеются данные и о преимуществах одного ББ относительно другого. Так, Liu и соавт. (2023) определено, что бисопролол в большей степени влияет на улучшение прогноза при ХСН, чем карведилол [148].

Субанализ исследования BRIGHT-D показал, что бисопролол и карведилол влияют на различные патофизиологические процессы в миокарде: бисопролол в большей степени уменьшает воспаление, а карведилол – процессы окислительного стресса [152].

Карведилол является препаратом выбора при сочетании ХСН и СД 2 типа, поскольку повышает восприимчивость периферических тканей к инсулину (IIa A) [246].

Таким образом, в литературе имеются многочисленные данные об эффективности ББ при ХСН. Однако информации о их применении при тяжелой ХСНнФВ ишемической этиологии недостаточно, при этом данные о сравнительной эффективности бисопролола и карведилола противоречивы, что требует дальнейшего изучения.

1.2 Определение целевой ЧСС у больных с синусовым ритмом и ХСНнФВ

Рядом исследований показано, что высокая ЧСС ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при ХСН и синусовом ритме [127, 128, 130, 184]. Так, по данным Мареева В. Ю. и соавт., у пациентов с ХСНнФВ и синусовым ритмом, оказалось, что лучший прогноз имеют пациенты с исходно меньшей ЧСС (<80 уд/мин), (смертность в данной когорте снижалась на 16,2% ($p=0,001$)) [46].

Согласно британскому анализу у пациентов с ХСН и синусовым ритмом происходило увеличение смертности при увеличении ЧСС на 10 ударов в мин. [194].

Шведский регистр продемонстрировал последовательное ухудшение прогноза по мере прироста ЧСС покоя выше 60 уд/мин: при этом увеличение ЧСС до 70 уд/мин сопровождалось увеличением смертности на 26%, до 80 уд/мин - на 37%, до 90 уд/мин - на 52%. Увеличение ЧСС до 100 уд/мин повышало риск смертности уже на 63%, а более 100 уд/мин - в 2,69 раза [231].

В связи с хронической гиперактивацией САС у пациентов с ХСНнФВ тахикардия может выступать компенсаторным механизмом поддержания адекватной перфузии органов и тканей [177, 179, 181, 182, 183]. Однако, до сих пор окончательно не определено, какое возрастание ЧСС является компенсаторным, какое же – деструктивным, так как при ХСН (в отличие от здорового миокарда) величина сердечного выброса снижается по мере увеличения ЧСС [46]. Кроме того, имеются данные, что повышенная ЧСС при сердечной недостаточности снижает инотропные свойства миокарда, тогда как ее снижение улучшает их [217]. Тахикардия сопровождается также ухудшением гемодинамики в виде уменьшения длительности диастолы, что, в свою очередь, нарушает коронарную перфузию [46].

Увеличение ЧСС способствует развитию диастолической сердечной недостаточности за счет ишемии, вызванной увеличением потребности в кислороде и снижением коронарного кровотока, недостаточной релаксации миокарда, следствием которой является повышение давления в желудочках и

венозного легочного давления и, наконец, за счет укорочения времени расслабления желудочков, приводящего к уменьшению ударного объема. Кроме того, между ЧСС и скоростью расслабления сердечной мышцы имеется обратная зависимость — с увеличением ЧСС скорость расслабления не увеличивается, а снижается (Chen Н.Н. с соавт., 2000).

Следовательно, можно заключить, что при ХСНнФВ и синусовом ритме повышение ЧСС примерно на 15–17 уд/мин (с 55–60 в норме до 70–77 уд/мин) служит механизмом компенсации для сохранения достаточного минутного объема сердца, последующее же увеличение ЧСС вызовет нарушение гемодинамики и ишемию миокарда [46]. Согласно же кривой Франка-Старлинга (взаимосвязь силы сокращений и наполнения ЛЖ) небольшое увеличение ЧСС не вызывает значимого снижения диастолического наполнения ЛЖ [46] и, следовательно – снижения коронарного кровотока.

В арсенале препаратов для снижения ЧСС при ХСН и синусовом ритме имеются следующие группы: ББ, блокаторы I_f -каналов и сердечные гликозиды. Антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) не рекомендованы у данной когорты пациентов, так как ухудшают прогноз при ХСН [75].

Мета-анализ исследований с ББ показал, что снижение риска смерти при приеме ББ происходит на фоне снижения ЧСС, то есть эффект терапии зависит, в первую очередь, от выраженности снижения ЧСС, а не от дозы ББ и исходной ЧСС [214, 174, 185]. Согласно другому анализу применения ББ, у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и синусовым ритмом уменьшение ЧСС менее 81 уд/мин сопровождалось снижением риска смерти на 37% [273]. Примечательно, что снижение ЧСС ниже 75 уд/мин при ХСН оказывает уже незначительное влияние на прогноз. Согласно проспективному рандомизированному исследованию Thackray и соавт. (2006), у больных ХСН с имплантированным ЭКС на терапии ББ, при навязанной ЧСС 80 уд/мин происходило выраженное нарушение геометрии сердца и снижение ФВ ЛЖ [257].

Согласно Клиническим рекомендациям РФ «Хроническая сердечная недостаточность» от 2024 г., пациентам с ХСНнФВ и синусовым ритмом,

находящимся на максимально переносимых дозировках ББ, при ЧСС ≥ 70 в минуту дополнительно рекомендуется добавлять ингибитор If -каналов ивабрадин. По данным Tondi L. и соавторов (2018), до 17% пациентов с ХСНнФВ, получающих оптимальную медикаментозную терапию, имеют необходимость в назначении ивабрадина [236]. Крупные итальянские регистры также демонстрируют, что более 50% пациентов с ХСН, получающих оптимальную медикаментозную терапию, по-прежнему имеют ЧСС более 70 ударов в минуту [217]. В исследовании K. Varian и соавторов (2020) большинство пациентов с ХСНнФВ, получавших терапию ББ, не достигали целевых доз, и значительная часть имела недостаточный контроль ЧСС в состоянии покоя [245]. Обзор исследований роли снижения ЧСС на электронном ресурсе PubMed продемонстрировал, что ивабрадин в дополнение к стандартной терапии ХСН снижает сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, сохраняя хороший профиль безопасности [115]. В другом обзоре этого же ресурса исследований с ивабрадином при ХСНнФВ показано, что применение ивабрадина при ХСН и ФВ ЛЖ $<45\%$ ассоциировано с увеличением ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и обратным ремоделированием сердца в виде уменьшения средних значений КСО ($p = 0,01$) и КДО ($p = 0,04$) [155].

МКИ КОРВЕТ (КОРаксан в лечении больных с ИБС И ХСН с синусоВым ритмом в рЕальной клинической пракТике) преследовало цель доказать эффективность и безопасность применения ивабрадина (кораксан) при ХСН ишемической этиологии, синусовом ритме и ЧСС более 70 уд/мин (средняя ЧСС $88,8 \pm 10,7$ уд./мин). Средняя ФВЛЖ составила $40,2 \pm 6,9\%$. В итоге терапия ивабрадином в дополнение к базисной терапии ХСН за счет снижения ЧСС сопровождалась значимым улучшением клинического состояния, увеличением толерантности к физическим нагрузкам, увеличением ФВЛЖ, улучшением КЖ и хорошо переносилась [доложено на конгрессе Человек и Лекарство 14/04/2013; конгрессе ОССН 09/12/2016].

Поданализ исследования SHIFT показал, что комбинация ивабрадина и карведилола лучше снижает показатели первичной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, чем комбинация ивабрадина с другими рекомендованными в терапии ХСН ББ [140, 178].

Помимо этого, у ивабрадина отсутствует отрицательный инотропный эффект, возникающий на начальных этапах приема ББ [159, 164, 199], что позволяет применять его у пациентов с ЧСС выше 70 в минуту на фоне гипотонии. По данным Y. Kamisah, ивабрадин снижает повышенную ЧСС покоя, которая ассоциирована с ухудшением прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью. Его применение связано с улучшением сердечной функции, структуры и качества жизни пациентов [200, 259].

До конца оставалось неясным, может ли более редкий ритм положительно влиять на прогноз при ХСН. В отечественном исследовании Б Е З Е (применение БЕталока 30К у больных хронической сердечной недостаточностью в повседневной врачебной практикЕ, 2007) отмечено клиническое улучшение ХСН, увеличение ФВ и антиишемический эффект при минимуме нежелательных явлений у пациентов с ХСНсФВ (в том числе ишемической этиологии) и сопутствующей АГ на фоне стойкого снижения ЧСС с 81,7 уд/мин до 67,9 уд/мин [44]. В исследованиях BEAUTIFUL (ишемическая ХСН с ФВ ЛЖ <40%) [209, 243] и SHIFT [117, 156, 176, 195] (ХСН любой этиологии с ФВ ЛЖ <35%) для урежения ЧСС применялся ивабрадин, который не оказывал влияния на САС [176], было продемонстрировано увеличение смертности при ЧСС более 70 уд/мин. Согласно полученным результатам, в улучшении прогноза пациентов с ХСН и синусовым ритмом важную роль играет именно снижение ЧСС покоя. Так, снижение ЧСС до 70–75 уд/мин сопровождалось снижением риска СС смерти и декомпенсации ХСН (минимальная смертность на фоне ЧСС 60 уд/мин) вне зависимости от сопутствующего приема ББ [157].

Важно отметить, что показанием к пульсурежающей терапии у пациентов с ХСНнФВ и синусовым ритмом Европейским агентством по контролю за лекарственными препаратами (ЕМЕА) обозначена величина ЧСС >75 уд/мин

[266]. Имеющиеся же данные литературы об ухудшении прогноза у пациентов с ИБС без ХСН при увеличении ЧСС выше 60 уд/мин [83, 207, 251] не столь однозначны. Так, исследование SIGNIFY с ивабрадином продемонстрировало риск развития симптомной брадикардии (в 11%), а также новой фибрилляции предсердий (в 5%) на фоне урежения ЧСС (средняя ЧСС в исследовании составила 61 удар в минуту, у 63% пациентов достигнутая ЧСС составила менее 55 уд/мин), что свидетельствует о том, что увеличенная ЧСС не является модифицируемым фактором риска у пациентов с ИБС без ХСН [198, 217]. Кроме этого, снижение ЧСС ниже 60 уд/мин не только не улучшало, но при исходной стенокардии даже ухудшало прогноз независимо от наличия дисфункции ЛЖ ($p=0,018$). В исследовании MESA (2016) у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, принимающих пульсурежающие препараты, зафиксировано повышение риска смертности на фоне ЧСС менее 50 уд/мин (ОР – 2,42 [95% ДИ, 1,39-4,20]; $P = 0,002$) и при ЧСС более 80 уд/мин (ОР – 3,55 [95% ДИ, 1,65-7,65]; $P = 0,001$) (референсные значения ЧСС - 60-69 уд/мин) [92].

Таким образом, у пациентов ХСНнФВ и синусовым ритмом рекомендовано снижение ЧСС менее 75 уд/мин (оптимально – менее 70 уд/мин) с помощью ББ (при непереносимости ББ – ивабрадином), при недостижении целевой ЧСС – комбинацией ББ и ивабрадина, что ассоциировано с улучшением прогноза у данной категории больных [46]. Монотерапия ивабрадином без ББ не доказала способность снижать сердечно-сосудистую смертность и улучшать КЖ [186]. Снижение ЧСС сопровождается увеличением ФВ ЛЖ, как при лечении ББ [245], так и ивабрадином [115], что позволяет поддерживать на удовлетворительном уровне сердечный выброс. Нижняя же граница допустимого урежения ЧСС у пациентов с ХСНнФВ ишемической этиологии до сих пор не определена.

Также актуальным вопросом является влияние уровня АД на прогноз у пациентов с ХСН. Еще в 1992 году Герасимова В.В. и соавт. выделили низкий уровень АД при поступлении и при выписке из стационара как предиктор плохого прогноза при ХСН [26]. Мареев В.Ю. и соавт. (2012) при наблюдении пациентов с ХСН пришли к выводу, что низкий уровень САД является важнейшим

клиническим предиктором плохого прогноза при ХСН [72]. Ряд других исследований также подтвердил роль артериальной гипотонии в ухудшении прогноза пациентов с ХСН [64, 72, 15, 206].

Таким образом, данные литературы о целевом уровне ЧСС при ХСНнФВ и синусовым ритмом разноречивы. И если верхняя граница допустимой ЧСС определена на уровне менее 75-80 в минуту, то нижняя граница у данной когорты пациентов вообще не определена.

1.3 Влияние ХСНнФВ на качество жизни пациентов и приверженность лечению

Качество жизни (КЖ) включает физическую, эмоциональную и социальную составляющую и является дополнительным суммарным показателем оценки эффективности терапии. Единое определение понятия «качества жизни» отсутствует. Медицинская Энциклопедия Качества жизни (США) трактует КЖ как степень удовлетворения человеческих потребностей [233]. По данным ВОЗ КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [43]. В медицине выделено такое понятие как «качество жизни, связанное со здоровьем» (health-related quality of life) – то есть влияние самого заболевания на функционирование пациентов. Целью лечения пациентов является восстановление не только физического здоровья, но и психического благополучия [150].

На сегодняшний день проблема оценки КЖ, связанного со здоровьем, стала важным и самостоятельным направлением исследований в медицине. Использование показателей КЖ позволяет оценить степень тяжести больного и эффективность проводимой терапии. Определение КЖ пациентов является достаточно непростой задачей. С одной стороны, КЖ связано с субъективной оценкой пациентов, с другой стороны, оценка КЖ должна быть максимально объективизирована, и с этой целью итоговое определение КЖ строится как на

самооценке пациента, так и на объективных данных, оценивающих текущее состояние здоровья пациента [71]. Также важным представляется измерение КЖ, связанного со здоровьем, при хронических заболеваниях. В данном случае задачей медицинской помощи является увеличение продолжительности жизни в сочетании с улучшением качества лет жизни [219].

Начиная 90-х годов XX столетия количество публикаций по проблеме КЖ увеличивается в мире на 30-40% ежегодно [54], что подтверждает растущую актуальность данной проблемы для клинической медицины.

В настоящее время существует множество инструментов для оценки КЖ. Все они должны фактически отражать его многомерность, охватывая физические, психологические, социальные и функциональные аспекты КЖ [162]. Для измерения КЖ, связанной с заболеваниями, существуют различные методики, ориентированные на конкретные заболевания – так называемые специфические опросники [123].

Для оценки КЖ больных кардиологического профиля, а именно больных с ХСН, используют специальный Миннесотский опросник “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ), считающийся “золотым” стандартом для подобных опросников, обладающий достаточной валидностью и довольно высокой чувствительностью [252]. Миннесотский опросник включает 21 вопрос, отражающий различные проявления КЖ больного ХСН. Опросник заполняется самим пациентом и отражает его КЖ в течение последнего месяца. Вычисляют общий показатель КЖ, а также его составляющие по отдельным категориям (физическая и социально-психологическая шкала).

Посредством сопоставления данных MLHFQ с функциональными классами (ФК) ХСН по NYHA выявлена сильная взаимосвязь измеряемых параметров с коэффициентом корреляции $r = 0,60$, а при сравнении результатов MLHFQ с параметрами классификации выраженности одышки даже $r = 0,84$. О высокой валидности MLHFQ говорит тот факт, что коэффициенты корреляции (r) между результатами исходного и повторного исследований одной и той же группы пациентов с ХСН в серии работ всегда превышали 0,80 [261].

Данный опросник успешно применялся во многих исследованиях, в том числе и в России.

В работе Агеева и соавт. (1999) показано, что усугубление декомпенсации с I по IV ФК ХСН сопровождается достоверным ухудшением показателя КЖ, причем каждому ФК соответствует определенный уровень КЖ, что говорит о высокой информативности методики MLHFQ в определении КЖ пациентов при различных стадиях заболевания. Коэффициент корреляции между показателем качества жизни и величиной ФК ХСН составил $r=0,57$, $p<0,01$. Факторами, определяющими ухудшение КЖ у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, являются низкая толерантность к физическим нагрузкам, высокий функциональный класс ХСН [33].

Проблема приверженности лечению в настоящее время остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем. В научной литературе выполнение врачебных рекомендаций описывается двумя терминами: приверженность к лечению (англ. adherence to treatment) и комплаенс (англ. compliance), признающихся большинством авторов как синонимы [50]. Несмотря на пятидесятилетнюю историю изучения вопроса приверженности лечению, в настоящее время множество аспектов этой проблемы так и не решено [40]. Этот аспект терапии остается одним из самых сложных, так как в приверженность вносит свой вклад очень большое количество факторов, с связи с чем возможным путем решения проблемы приверженности является комплексное воздействие на большинство таких факторов, а ведущая роль в данном процессе отводится лечащему врачу [41]. Результаты амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» также подтвердили особо важную роль взаимоотношений “врач-пациент”: пациенты, регулярно посещающие лечащих врачей, получающие от них полную информацию о лечении, его возможных пользе и рисках, показывают хорошую приверженность лечению [13].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Настоящая работа выполнялась на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Попов А.А.) в период с 2016 по 2024 г.г. Набор пациентов в исследование осуществлялся на клинической базе кафедры – в отделении кардиологии ГБУЗ СО ЦГБ №7 при наличии разрешения локального Этического комитета при ГБУЗ СО «ЦГБ №7» г. Екатеринбурга (протокол №75 от 26.02.2016 г.). Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г.

Первый этап исследования – ретроспективное исследование стационарных и амбулаторных карт 485 пациентов ГБУЗ СО «ЦГБ №7» г. Екатеринбурга.

Второй этап: на условиях добровольного информированного согласия в исследование включено 80 пациентов, страдающих ХСН. Группу сравнения составили 45 пациентов с ПИКС без клинических проявлений ХСН и с сохраненной ФВ ЛЖ, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Сравнительная характеристика клинико-демографических параметров основной и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=45)	p
Пол, ж/м, n/n (%/%)	26/54 (32,5/67,5)	16/29 (35,6/64,4)	0,843
Возраст, годы	66,3±0,9	65,2±0,7	0,087
Курение «+», n (%)	31 (38,8)	19 (42,2)	0,708
Стаж ХСН, годы	4,7±0,6	-	-
ЧКВ в анамнезе, n (%)	38 (47,5)	29 (64,4)	0,092
ИМТ	28,9±0,6	25,7±0,7	0,121
СКФ, мл/мин/1,73м ²	57,9±2,4	75,4±2,7	0,002

Статистически значимых различий между группами по большинству параметров выявлено не было, за исключением наличия ХСН и среднего значения СКФ по группе ($\chi^2 = 7,75$, $p = 0,002$).

Верификация диагноза ХСН проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской Федерации по ХСН от 2024 г. – изучался анамнез из медицинской карты, оценивалась ФВ ЛЖ, наличие симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и/или признаков ХСН (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), объективные признаки структурных и/или функциональных нарушений со стороны сердца, согласующиеся с наличием дисфункции ЛЖ, включая повышенный уровень натрийуретических пептидов. К данным признакам относились гипертрофия ЛЖ (индекс массы ЛЖ >95 г/м² для женщин и >115 г/м² для мужчин); расширение левого предсердия (ЛП) (индекс его объема >34 мл/м²); уровень BNP >35 пг/мл; расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт.ст. Верификация ДД ЛЖ проводилась по значениям трансмитрального потока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А).

Пациент считался вступившим в исследование после подписания им информированного согласия и выполнения процедур, предусмотренных визитом 1.

Все пациенты соответствовали критериям включения в исследование и не имели критериев невключения.

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет;
- наличие подтвержденного диагноза ХСН (I стадия, II – III функциональный класс по NYHA);
- ПИКС в анамнезе (давность инфаркта миокарда не менее 3 месяцев);
- возможные проявления стабильной стенокардии напряжения I-II ФК;
- наличие синусового ритма на ЭКГ;
- фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$.

Критерии не включения:

1. Острая СН.
2. Систолическое АД менее 110 мм рт.ст.
3. Острый инфаркт миокарда, ОНМК, оперативные вмешательства на сердце, чрескожные вмешательства на коронарных артериях в течение последних 3-х месяцев.
4. Постоянная и персистирующая форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма фибрилляции с частыми пароксизмами и другие гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма.
5. Клинические симптомы стенокардии напряжения высоких градаций (III-IV ФК).
6. Синусовая брадикардия (< 60 ударов в минуту) или АВ-блокада 2-3-й степени.
7. Тяжелые клапанные пороки сердца (стеноз и недостаточность III степени).
8. Тяжелое течение бронхиальной астмы и ХОБЛ, декомпенсация сахарного диабета и других эндокринных заболеваний, наличие острых гнойно-воспалительных процессов.
9. Анемия.
10. ХБП 4 и 5 ст. (расчетная СКФ с помощью формулы СКD-EPI менее 30 мл/мин/1,73 м²).
11. ДГПЖ с необходимостью приема α -адреноблокаторов.
12. Отсутствие инфекции COVID-19 в течение года до включения в исследование.
13. Невозможность соблюдения протокола вследствие выраженных когнитивных нарушений, злоупотребления алкоголем или иных причин.
14. Беременность, период лактации.
15. Гиперчувствительность или аллергия, или любые другие предусмотренные инструкцией к препарату противопоказания к приему любого из исследуемых средств.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от участия в исследовании.

Значимых различий между пациентами основной и группы сравнения по ассоциированным состояниям и сопутствующим заболеваниям зафиксировано не было (Таблица 2.2).

Исходно не все пациенты основной группы получали рациональную кардиотропную терапию (Таблица 2.3).

Так, среднее количество принимаемых препаратов с целью базисной терапии ХСН составило только $3,3 \pm 0,1$, а квадротерапию ХСН исходно получали лишь 29 (36,3 %) пациентов. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию, включавшую ББ, статины, иАПФ/антагонисты рецепторов к ангиотензину, АСК, достоверных различий с основной группой не зафиксировано.

Все пациенты, включенные в исследование, прошли 4 обязательных визита (данные представлены в сводной таблице визитов – приложение А).

Третий этап – рандомизация пациентов основной группы.

Для обеспечения сопоставимости групп по основным клиническим и демографическим факторам, определяющим исход ХСН, перед рандомизацией проводилась процедура стратификации (Рисунок 1). В качестве двух основополагающих стратификационных признаков, оказывающих значимое влияние на исход, рассматривается пол и тяжесть ХСН по классификации NYHA. Пациенты основной группы были рандомизированы в подгруппы А и Б в зависимости от принимаемого бета-адреноблокатора (подгруппа А – карведилол, подгруппа Б – бисопролол) в соотношении 1:1 с помощью методики online-моделирования случайных событий (Online Calculator for Scientists, <http://www.graphpad.com>).

Таблица 2.2 – Сравнительная характеристика основной и группы сравнения по сопутствующим заболеваниям и АКС

Показатель	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=45)	p	χ^2
Пол, ж/м, n/n	26/54 (32,5/67,5)	16/29 (35,6/64,4)	0,843	0,04
ГБ, n (%)	70 (87,5)	39 (86,7)	1,000	0,02
Пароксизмальная ФП, n (%)	12 (15,0)	6 (13,3)	1,000	0,06
ЖЭ, n (%)	26 (32,5)	9 (20,0)	0,151	2,23
НЖЭ, n (%)	15 (18,8)	8 (17,8)	1,000	0,02
ПБЛНПГ, n (%)	8 (10)	-		
Сахарный диабет «+», n (%)	15 (18,8)	9 (20)	0,999	0,03
Избыточная масса тела и ожирение	20/41 (25/51,3)	12/22 (26,6/48,9)	0,221	0,10
ХОБЛ, n (%)	12 (15)	8 (17,8)	0,800	0,17
ОА, n (%)	17 (21,3)	10 (22,2)	0,999	0,02
Хр.гастрит, n (%)	13 (16,3)	7 (15,6)	1,000	0,01
Хр.пиелонефрит, n (%)	15 (18,8)	9 (20)	0,999	0,03

Этап титрования доз ББ начинался с визита 1. Если пациент до включения в исследование получал данный ББ, то дальнейшее титрование дозы осуществляли с той дозировки, которую пациент получал до включения в исследование. Если пациент до включения в исследование получал другой ББ или не получал ББ, то начальная дозировка ББ определялась на основе таких физикальных параметров, как уровень АД и исходная величина ЧСС. Отмывочного периода по этическим соображениям не проводилось.

Основные клинико-демографические характеристики пациентов в подгруппах А и Б представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.3 – Группы препаратов, получаемых пациентами до включения в исследование

Группа препарата	n (%)
ББ	80 (100,0)
иАПФ	55 (68,8)
АМКР	41 (51,3)
иНГЛТ	29 (36,3)
БРА	25 (31,2)
АСК	77 (96,3)
Ингибиторы P2Y12 рецепторов	3 (3,7)

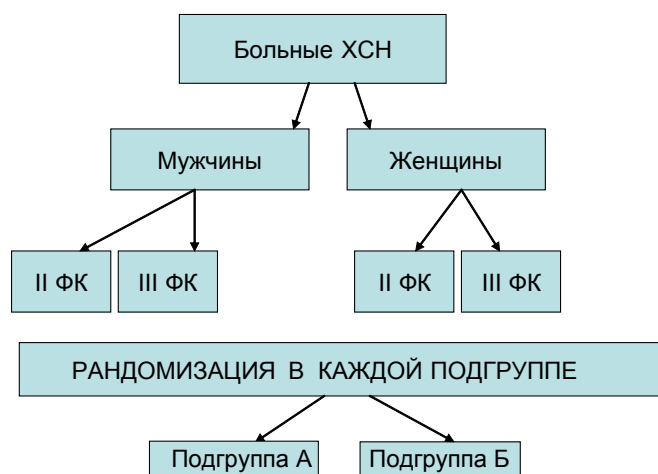


Рисунок 1– Схема стратифицированной рандомизации

Таким образом, пациенты основной группы были полностью сопоставимы с пациентами группы сравнения. Также не было достоверных различий между подгруппами А и Б основной группы.

Таблица 2.4 – Основные клинико-демографические характеристики пациентов в подгруппах А и Б

Характеристики	Подгруппа А (n=40)	Подгруппа Б (n=40)	p
Пол, ж/м, n/n (%/%)	12/28 (30/70)	14/26 (35/65)	0,811
Возраст, годы	67,2±1,3	65,4±1,3	0,230
Курение «+», n (%)	13 (32,5)	6 (15)	0,113
Стаж ХСН, годы	4,0±0,6	5,4±0,9	0,307
ГБ, n (%)	36 (90)	34 (85)	0,873
ЧКВ в анамнезе, n (%)	20 (55)	18 (45)	0,662
ИМТ, кг/м ²	28,7±0,8	29,0±0,9	0,794
СКФ, мл/мин/1,73м ²	56,2±2,5	57,5±2,6	0,810
Сахарный диабет «+», n (%)	7 (17,5)	8 (20)	0,999

2.2 Методы исследования

Производился сбор жалоб и анамнеза, собирался лекарственный анамнез.

Проводились антропометрические измерения. Определение массы тела (кг) производилось на медицинских весах, прошедших метрологический контроль. Рост (м) измеряли на стандартном ростомере в положении стоя. Наличие ожирения и его степень устанавливали с помощью формулы Кетле. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах, возведенных в квадрат): $I=m/h^2$, где I – ИМТ, m - масса тела в килограммах, h - рост в метрах. Оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2003).

В соответствии с задачами исследования, всем пациентам проводился анализ клинико-anamнестических данных, измерение АД и подсчет частоты пульса (также все пациенты были обучены стандартизированным правилам измерения АД), проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), выполнялась двухмерная эхокардиография, оценка толерантности к физическим нагрузкам при помощи определения дистанции 6-минутной ходьбы, измерение уровня мозгового натрийуретического пептида и основных общеклинических и

биохимических показателей в сыворотке крови, проводилась оценка клинического состояния больных по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю. [76]; оценивалась приверженность лечению по опроснику Мориски-Грина (D.E. Morisky, 1986) [42]; проводилось определение качества жизни с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (« Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ) [261].

2.2.1 Инструментальные методы исследования

- **Эхо-КГ**

Выполнялась комплексная трансторакальная эхокардиография на экспертном стационарном аппарате VIVID 7 (General Electric, USA) в В- и М-режимах с сохранением на цифровом носителе по стандартной методике, рекомендованной АНА, ASE, ESC [241, 240]. Измерения ЭхоКГ-параметров проводили не менее чем в 5 кардиоциклах, в М- и В-режимах, для расчета использовали усредненные значения. Показатели, полученные при проведении эхокардиографии, использовались для оценки массы миокарда ЛЖ, его систолической и диастолической функций, а также объема и функции левого предсердия (ЛП). При анализе ЭхоКГ в покое оценивались следующие основные параметры: конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Также определялись индексированные показатели линейных и объемных измерений ЛЖ: ИКСР, ИКДР, ИКСО, ИКДО. Измерения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) выполняли в М-режиме в продольной парастернальной позиции в соответствии с рекомендациями R.M. Lang и соавт. [240]. Для определения массы миокарда левого желудочка выполняли измерения по Penn и расчет по формуле R.Devereux. ГЛЖ

диагностировали при ИММЛЖ >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин [6]. КДО ЛЖ и конечно-систолический объемы (КСО ЛЖ) определяли в В-режиме [6] в верхушечной 4-камерной позиции. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли с помощью модифицированного двухплоскостного метода Симпсона. Также оценивался индекс относительной толщины стенок ЛЖ, определялось расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Для оценки диастолической функции ЛЖ регистрировали трансмитральный и транстрикуспидальный потоки [240] посредством определения в апикальной четырехкамерной позиции пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/с), пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (А, м/с), а также отношения трансмитрального Е/А, усл. ед. Для оценки структуры и функции левого предсердия (ЛП) нами были определены максимальный объем ЛП, а также индекс ЛП. Индекс объема левого предсердия рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{Индекс объема ЛП} = \text{макс. объем ЛП} / \text{площадь поверхности тела (м}^2\text{)}.$$

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Исследование крови проводилось натощак после 8-ми часового голодания. Определение уровня гемоглобина и других показателей общего анализа крови проводилось фотометрическим бесцианидным методом с использованием автоматического гематологического анализатора «DIRUI BCC-3000B» (Китай), биохимические показатели сыворотки крови определялись турбодиметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Genui GS-480 A» (Китай), определение уровня электролитов крови осуществлялось при помощи анализатора электролитов крови «ТОПАЗ» (Россия).

Для оценки переносимости терапии исследование уровня креатинина с расчетом СКФ и калия сыворотки крови проводилось и на заключительном визите через 6 месяцев.

Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовалась формула CKD-EPI (CKD-Epidemiology Collaboration ; мл/мин/1,73 м²) [85, 203]: $141 \times \min(\text{СКр}/\text{каппа}, 1)^\alpha \times \max(\text{СКр}/\text{каппа}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}]$ (3), где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/к или 1, макс – максимальное значение СКр/к или 1.

Стадия хронической болезни почек определялась по СКФ с использованием классификации KDIGO: C1 – СКФ > 90 мл/мин/1,73 м², C2 – СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 м², C3A – СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 м², C3Б – СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 м², C4 – СКФ = 15–29 мл/мин/1,73 м², C5 – СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

• BNP

Всем больным проводилось определение уровня BNP натощак в венозной крови. Определение уровня BNP выполнялась при помощи анализатора Вектор-БЕСТ (Россия) с помощью планшетного иммуноферментного анализатора «Thermo Scirntific» Multiskan GO (Япония), вошера Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкера-термостата Elmi (ST-3L) (Латвия). Для диагностики сердечной недостаточности значимым уровнем BNP является 35 пг/мл [75].

2.2.3 Методы изучения параметров качества жизни и приверженности лечению

В качестве метода оценки исследования КЖ использован специальный - Миннесотский опросник “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ), считающийся “золотым” стандартом среди опросников для оценки КЖ больных кардиологического профиля, а именно больных с ХСН, обладающий достаточной валидностью и довольно высокой чувствительностью [252]. Миннесотский опросник включает 21 вопрос, отражающий различные проявления КЖ больного ХСН. Опросник заполняется самим пациентом и отражает его КЖ в

течение последнего месяца. Вычисляют общий показатель КЖ, а также его составляющие по отдельным категориям (физическая и социально-психологическая шкала).

Качество жизни пациентов оценивалось на первом и последнем визитах (приложение Б).

2.2.4 Оценка приверженности лечению

Оценка приверженности лечению проводилась с помощью опросника Мориски-Грина (D.E. Morisky, 1986) [42]. Согласно данному тесту, приверженными лечению (комплаентными) будут считать больных, набирающих 4 балла (приложение В).

2.2.5 Методы оценки клинического состояния

• **Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю.**

Для более точной оценки тяжести клинических проявлений болезни неоднократно делались попытки создания шкал с балльной оценкой тяжести ХСН. С этой целью была предложена Российская система ШОКС [76]. Для определения всех пунктов, включенных в шкалу, не нужно применения инструментальных методов, и ответы на все вопросы можно получить при сборе анамнеза и обычном физикальном исследовании. Во время осмотра больного врач задает вопросы и проводит исследования соответственно пунктам от 1 до 10. В карте отмечается число баллов, соответствующее ответу, которые в итоге суммируются. Всего максимально больной может набрать 20 баллов (терминальная ХСН), 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН. По ШОКС баллы соответствуют: I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов (приложение Г). Кроме того, использование этой шкалы в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения ХСН, что было подтверждено в ходе Российских многоцентровых исследований ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК и др.

- **Тест 6-минутной ходьбы**

В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с умеренно выраженными и тяжёлыми заболеваниями сердца и лёгких можно использовать тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке [121].

Преимущества пробы с 6-минутной ходьбой

- Проба проста в выполнении, не требует сложного оборудования, и её можно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.
- Тест позволяет оценить уровень повседневной активности больных, а его результаты хорошо коррелируют с показателями качества жизни, кроме того, их можно использовать в качестве дополнительных критериев оценки эффективности лечения и реабилитации больных.

Тест проводился под наблюдением исследователя. Использовался коридор длиной 40 м с отметками на каждые 10 м. Пациентам предлагалось пройти как можно большее расстояние за 6 минут в комфортном для них темпе (приложение Д).

2.3 Методы лечения

Исходно все пациенты получали базовую квадротерапию ХСН: ингибитор АПФ периндоприл — 2,5–7,5 мг в сутки; ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) дапаглифлозин 10 мг/сут, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон 25 мг/сут, ББ. В период титрования доз ББ дозы других препаратов, оказывающих влияние на гемодинамику, не изменялись. ББ назначали с минимальных доз с последующим медленным (раз в 2 недели) титрованием доз. При титровании доз стремились достигнуть целевых (10 мг бисопролола или 50 мг карведилола), при их непереносимости — максимально переносимых. При титровании доз ББ

пациентам проводился контроль уровня АД, ЧСС, клинического состояния. При недостижении целевых доз ББ на фоне артериальной гипотонии пациентам дополнительно добавлялся ингибитор I_г-каналов ивабрадин (5 или 7,5 мг 2 раза в сутки). Целевым считался уровень ЧСС 55 - 60 уд/мин в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ 2024 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [69]. Также все пациенты получали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (розувастатин) и ацетилсалициловую кислоту в рамках терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Ситуационно на фоне развития ангинозных приступов пациентами могли применяться нитраты короткого действия; пролонгированные нитраты не назначались ввиду отсутствия потребности в них. Для контроля симптомов, связанных с застоем жидкости при ХСН, использовался торасемид в дозах 5-10 мг в сутки. Клиническое состояние пациентов не требовало интенсификации диуретической терапии, дозы диуретиков оставались стабильными на протяжении исследования. Пациенты с пароксизмальной ФП получали оральные антикоагулянты (ривароксабан).

На этапе коррекции ЧСС в протоколе лечения все пациенты были рандомизированы в 2 подгруппы — А и Б в зависимости от принимаемого бета-адреноблокатора. Пациенты подгруппы А (n=40) принимали карведилол (Карведилол-АКОС® (СИНТЕЗ, ОАО, Россия)), пациенты подгруппы Б (n=40) – бисопролол (Конкор® (MERCK HEALTHCARE, KGaA, Германия)).

Конечной временной отметкой считался период 6 месяцев с момента включения в исследование.

Если пациент по разным причинам отказывался продолжать участие в исследовании, он приглашался в клинику для досрочного проведения заключительного визита с соответствующими обследованиями. При невозможности или нежелании прибыть в клинику производилась попытка провести возможное клиническое обследование пациента на дому или дистанционно. Клинико-демографические данные, полученные в результате обследования такого пациента, а также данные, полученные при телефонном контакте с больным или его родственниками при невозможности личного

контакта, учитывались в финальном статистическом отчете. Протоколом предусмотрен промежуточный статистический анализ клинических данных, качества жизни на временных отметках 2 недели -1 месяц -3 месяца. Таким образом, длительность периода лечения варьировала у разных пациентов, медиана предполагаемой целевой длительности исследования составила не менее 6 месяцев.

При необходимости незапланированные визиты назначались в любой день/месяц в ходе исследования. На каждом визите при необходимости проводились дополнительные клинико-инструментальные исследования. После окончания основного этапа наблюдения и лечения (6 месяцев) проводилось динамическое дистанционное наблюдение за пациентами посредством телефонной связи в виде созвонов с периодичностью 1 раз в квартал на протяжении 5 лет. При необходимости и по желанию пациентов проводились очные визиты на базе центра лечения ХСН ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбурга. Оценивались комбинированные конечные точки: общая и сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Также оценивалась комплаентность пациентов. Оценка безопасности и переносимости лечения осуществлялась путем мониторингирования нежелательных явлений (НЯ) — любых выявленных у пациента клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятных с медицинской точки зрения событий, которые могли и не иметь причинно-следственной связи с его применением (любой неблагоприятный симптом, включая отклонение лабораторного показателя от нормы, жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением исследуемого продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи).

2.4 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ результатов проводился с помощью программного пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc.). Данные представлялись в виде абсолютных чисел (n) и относительных частот (%). Для характеристики групп и различий между ними для каждого показателя были рассчитаны медиана, 25-й и 75-й процентиля, для лабораторных данных были рассчитаны средние арифметические величины, их стандартные отклонения и ошибки средней арифметической. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Оценивалось влияние исследуемых признаков по показателю ОР в пределах 95% ДИ, для расчета использовали четырехпольные таблицы. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0.

Описание и сравнение количественных показателей выполняли с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для сравнения средних значений двух независимых между собой выборок в результатах антропометрических и лабораторных данных использовался t -критерий Стьюдента, поскольку при помощи теста Шапиро-Уилка был установлен параметрический характер их распределения. Для сравнения межгрупповых различий по непараметрическим данным использовался тест Манна-Уитни. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$. Проведен регрессионный и дисперсионный анализ (ANOVA) эффективности лечения в подгруппах, принимающих карведилол и бисопролол, для оценки вероятности наступления декомпенсации ХСН. Статистический анализ проведен совместно со специалистами кафедры интеллектуальных информационных технологий ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, РФ (кандидат химических наук, доцент, Лимановская О. В.).

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Особенности клинико-лабораторного статуса пациентов

При оценке клинических характеристик основной группы пациентов, включенных в исследование (Таблица 3.1), средний счет баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) составил 4,5 [3,0; 7,0] балла, что достоверно выше, чем в группе сравнения, и соответствует в среднем II ФК ХСН, при этом значимых различий по данному показателю среди мужчин и женщин выявлено не было. 37 пациентов (46,3 %) имели II ФК ХСН, 43 пациента (53,7 %) имели III ФК. Среди жалоб, предъявляемых пациентами, основными являлись одышка инспираторного характера при физических нагрузках, общая слабость, учащенное сердцебиение, пастозность стоп и голеней. Исходно в основной группе пациентов госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН чаще 1 раза в год – 33 человека (41,3 %), 1 раз в год – 38 человек (47,5 %), реже 1 раза в год – 9 человек (11,3 %).

Средний показатель ЧСС в основной группе пациентов оказался достоверно выше, чем в группе сравнения. У мужчин основной группы ЧСС зафиксирована на уровне 70,0 [67,5; 80,0] уд/мин, у женщин – 76,0 [70,0; 80,5] уд/мин, $p > 0,05$. Исходно высокую ЧСС (> 80) имели 25 (31,3 %) пациентов. При анализе спектра сопутствующей патологии в зависимости от исходной ЧСС в основной группе не выявлено различий по частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения ($p = 0,972$) и гипертонической болезни ($p = 0,524$) в подгруппах с исходной ЧСС < 80 и > 80 ударов в минуту.

Средние показатели уровней САД и ДАД в основной группе не отличались от группы сравнения. По уровню САД пациенты распределились следующим образом:

110-119 мм рт. ст. - 12 человек (15,0%)

120-129 мм рт. ст. – 18 человек (22,5%)

130-139 мм рт. ст. – 20 человек (25,0%)

140 и более – 30 человек (37,5%)

У мужчин основной группы средние значения САД находились на уровне 131,5 [120,8; 140,0] мм рт. ст., ДАД – 80,0 [72,8; 80,0] мм рт.ст. У женщин средние показатели САД составили 139,0 [126,8; 148,5] мм рт.ст., $p>0,05$, а параметры ДАД не отличались от значений данного показателя у мужчин.

Средний показатель дистанции 6-минутной ходьбы в основной группе пациентов был существенно ниже, чем в группе сравнения. Среди мужчин основной группы данный показатель составил 360,0 [255,0; 390,0] метров, среди женщин – 300,0 [173,8; 400,0] метров, $p>0,05$. Средний показатель ШОКС в основной группе пациентов значимо выше, чем у пациентов группы сравнения.

При оценке лабораторных параметров у пациентов основной и группы сравнения значимые отличия обнаружены только по уровню BNP, по остальным лабораторным параметрам группы оказались полностью сопоставимы. Средние показатели КЖ и приверженности лечению пациентов основной группы были достоверно хуже, чем в группе сравнения.

Анализ показателей пациентов при разном ИМТ представлен в таблице 3.2.

Исходно не было различий по ЧСС в группах с разным ИМТ. Средний уровень САД исходно достоверно ниже в группе с нормальной массой тела по сравнению с группами с избыточной массой тела и ожирением. При анализе тяжести ХСН в зависимости от исходной массы тела отмечена тенденция к более тяжелому течению заболевания при наличии избыточного веса и ожирения. Так, более низкие значения BNP зафиксированы в подгруппе пациентов с нормальным ИМТ по сравнению с подгруппами с избыточной массой тела и ожирением. Толерантность к физическим нагрузкам по результатам ТШХ также исходно несколько выше в подгруппе с нормальным ИМТ, по сравнению с подгруппами с избыточной массой тела. Счет баллов ШОКС исходно выше в группе пациентов с ожирением. Анализ по полу показал, что частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения не различается между мужчинами и женщинами ($p>0,05$).

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика некоторых клинико-функциональных показателей у пациентов основной (n=80) и группы сравнения (n=45)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
BNP, пг/мл	554,9±43,9 (↑)	43,4±1,2	<0,00001
Мочевина, ммоль/л	7,9±0,4	6,3±0,3	0,522
Креатинин, мкмоль/л	90,9 ±2,8	87,8±2,6	0,473
Калий, ммоль/л	4,5±0,1	4,3±0,1	0,771
ОХС, ммоль/л	5,0±0,2	4,8±0,1	0,837
ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,1	2,3±0,1	0,824
ТГ, ммоль/л	1,8±0,2	1,5±0,1	0,622
ЛПВП, ммоль/л	0,8±0,1	1,1±0,3	0,513
ТШХ, метры	350,0 [240,0; 400,0]	650,0 [560,0; 620,0]	<0,001
ШОКС, баллы	4,5 [3,0; 7,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,00001
ЧСС, уд/мин	72,0 [70,0; 80,0]	58,2 [55,6; 61,2]	0,0005
САД, мм рт ст	135,0 [123,3; 143,3]	133,7 [121,0; 141,9]	0,832
ДАД, мм рт ст	80,0 [73,3; 81,0]	78,5 [70,1; 80,5]	0,788
КЖ общ, баллы	33,0 [21,0; 52,0]	20,0 [11,0; 32,0]	0,030
КЖ, баллы по ФШ	18,0 [12,0; 24,0]	10,0 [5,0; 14,0]	0,028
КЖ, баллы по СПШ	16,0 [8,0; 26,0]	8,0 [4,0; 16,0]	0,044
Приверженность лечению, баллы	3,0 [1,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,043

3.2 Характеристика эхокардиографических параметров пациентов

При оценке эхокардиографических характеристик у пациентов основной группы выявлено значительное нарушение геометрических параметров как левого предсердия (ИОЛП), так и левого желудочка (конечного систолического и диастолического размера и объема, в том числе индексированного по площади поверхности тела, индекса относительной толщины стенок левого желудочка, размеров индексированной массы миокарда левого желудочка) в отличие от группы сравнения. Снижение систолической функции левого желудочка при этом сопровождалось развитием также тяжелой диастолической дисфункции (среднее значение отношения Е/А составило 2,0 [1,2; 2,6] усл. Ед) (ДДЛЖ I степени имела место у 6 (7,5%) человек, II степени – у 46 (57,5%) человек, III степени – у 28 (35%) человек), развитием легочной гипертензии (все пациенты имели ту или

Таблица 3.2 – Характеристики пациентов с разным ИМТ до лечения (n=80), Me [Q₁; Q₃]

Показатель	Нормальная масса тела (ИМТ 18-24,9), n=19 (1)	Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9), n=31 (2)	Ожирение (ИМТ 30 и выше), n=28 (3)	Достоверность различий		
				p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
ЧСС, уд/мин	72,0 [65,0; 80,0]	72,0 [70,0; 82,0]	72,0 [70,0; 80,0]	0,696	0,748	0,920
САД, мм рт.ст.	135,0 [122,0; 140,0]	139,0 [125,0; 145,0]	138,5 [131,0; 145,0]	0,035	0,818	0,005
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [70,0; 87,0]	80,0 [73,0; 88,0]	80,0 [74,0; 80,0]	0,541	0,865	0,465
ТШХ, метры	360,0 [270,0; 390,0]	305,0 [200,0; 368,0]	330,0 [235,0; 400,0]	0,548	0,849	0,400
ШОКС, баллы	4,0 [3,0; 7,0]	4,0 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	0,250	0,936	0,218
BNP, пг/мл	323,0 [150,0; 642,0]	598,0 [277,0; 922,0]	489,0 [222,0; 800,0]	0,180	0,968	0,193

иную степень легочной гипертензии, при этом средний уровень расчетного систолического давления в легочной артерии составил 43,0 [32,0; 51,0] мм рт.ст., что косвенно может свидетельствовать о значительной степени легочной гипертензии). У всех пациентов имел место эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка с увеличением ИММ при нормальных значениях ОТС. Сравнение эхокардиографических показателей основной и группы сравнения представлено в таблице 3.3.

При сравнении эхокардиографических параметров сердца у мужчин и женщин (Таблица 3.4) выявлены меньшие значения размеров и объемов левого желудочка (КСР, КДР, ИКДР, КСО, КДО, ИКДО), а также индексированной массы миокарда левого желудочка и меньшая выраженность диастолической дисфункции у женщин при отсутствии гендерных различий в величине фракции

выброса левого желудочка, объеме левого предсердия и относительной толщине стенки левого желудочка.

При оценке взаимосвязи эхокардиографических характеристик с индексом массы тела у пациентов с нормальным ИМТ отмечено меньшее среднее значение ИММ левого желудочка (132,0 [115,0; 157,0] против 153,0 [139,0; 186,0] в группе с ожирением, $p=0,017$).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей основной и группы сравнения, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=45	Достоверность различий
КСР, мм	50,0 [44,3; 54,0]	30,0 [27,3; 32,0]	<0,00001
КДР, мм	61,0 [57,0; 65,8]	44,5 [42,0; 49,5]	<0,00001
КСО, мл	118,0 [93,5; 151,0]	35,0 [27,8; 40,8]	<0,00001
КДО, мл	177,0 [141,5; 217,5]	90,1 [78,6; 115,5]	<0,00001
ИКДР, мм/м ²	3,2 [2,8; 3,5]	2,3 [2,1; 2,6]	0,03
ИОЛП, мл/м ²	57,0 [48,3; 71,0]	31,9 [29,2; 33,4]	p<0,00001
ИММ, г/м ²	144,5 [127,0; 172,3]	113,2 [70,8; 110,3]	0,004
ФВ, %	33,5 [30,0; 35,0]	62,6 [60,1; 68,0]	<0,00001
ОТС	0,32 [0,28; 0,41]	0,42 [0,35; 0,45]	0,003
ИКДО, мл/м ²	96 [78,0; 110,5]	44,8 [25,5; 60,3]	<0,00001
Е/А, усл. Ед	2,0 [1,2; 2,6]	0,98 [0,7; 1,2]	0,267
СДЛА, мм рт.ст.	43,0 [32,0; 51,0]	24,0 [19,0; 29,0]	<0,00001

3.3 Показатели качества жизни пациентов и приверженности лечению

При оценке качества жизни пациентов при помощи опросника MLHFQ определено, что исходно в основной группе средний показатель общего счета баллов оказался достоверно выше, чем в группе сравнения и составил 33,0 [21,0; 52,0], при этом средний показатель количества баллов физической составляющей КЖ определен на уровне 17,0 [12,0; 24,0], социально-психологической – 16,0 [8,0; 26,0]. В группе сравнения средний показатель общего счета баллов КЖ составил 23,0 [14,0; 33,0] балла ($p=0,022$), при этом средние значения физической составляющей КЖ были равны 12,0 [7,0; 17,0] баллам ($p=0,011$), социально-психологической – 10,0 [4,0; 12,0] баллам ($p=0,026$). Таким образом,

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей у мужчин и женщин основной группы, Me [Q₁; Q₃]

Показатель	Мужчины, n=54	Женщины, n=26	Достоверность различий
КСР, мм	51,0 [45,8; 55,3]	46,5 [41,0; 52,3]	0,015
КДР, мм	62,0 [58,0; 66,3]	59 [54,8; 64,0]	0,039
КСО, мл	125,0 [96,0; 154,0]	103,5 [78,3; 130,5]	0,041
КДО, мл	188,0 [148,5; 228,5]	157,0 [127,5; 199,0]	0,025
ИКДР, мм/м ²	3,2 [2,8; 3,5]	3,2 [2,9; 3,8]	0,342
ИОЛП, мл/м ²	56,5 [49,0; 71,0]	57,0 [44,0; 75,3]	1,000
ИММ, г/м ²	144,5 [127,0; 172,3]	130,5 [110,8; 165,3]	0,303
ФВ, %	33,0 [30,0; 37,0]	33,5 [30,0; 35,0]	0,865
ОТС	0,32 [0,28; 0,41]	0,32 [0,29; 0,39]	0,771
ИКДО, мл/м ²	96 [78,0; 110,5]	84,0 [69,5; 110,5]	0,441
Е/А, усл. Ед	2,0 [1,2; 2,6]	1,6 [1,2; 2,3]	0,727

средние показатели КЖ по результатам опросника были достоверно хуже в основной группе пациентов в связи с наличием клинически выраженной сердечной недостаточности.

При анализе гендерных различий параметров КЖ определены лучшие показатели у мужчин. Так, средний показатель общего счета баллов опросника у мужчин составил 30,5 [21,0; 46,3] против 47,0 [26,0; 55,0] у женщин ($p=0,002$). У мужчин зафиксирован более высокий уровень физической (16,0 [11,0; 23,0] против 21,0 [17,0; 26,5] среди женщин, $p=0,017$) и социально-психологической (12,0 [8,8; 24,3] против 23,0 [8,0; 35,5] среди женщин) составляющей КЖ ($p=0,105$), что свидетельствует о лучшей субъективной адаптации мужчин к своему состоянию.

ИМТ не оказывал существенного влияния на КЖ пациентов. Выявлена только тенденция к ухудшению качества жизни в группах с избыточным весом и ожирением (Таблица 3.5)

Оценено влияние возраста пациентов на показатели качества жизни. Существенных различий средних показателей КЖ в зависимости от возраста не выявлено (в группе пациентов младше 60 лет средний балл общей шкалы КЖ составил 31,0 [21,0; 52,5] против 35,5 [17,8; 48,0] в группе пациентов старше 60 лет, $p=0,254$). Увеличение продолжительности стажа ХСН также оказывало

влияние на КЖ пациентов. Так, лучшие показатели качества жизни продемонстрировали пациенты со стажем ХСН менее 5 лет, наиболее низкие уровни КЖ зафиксированы в группе пациентов со стажем ХСН более 10 лет (32,0 [21,0; 48,8] балла в группе пациентов со стажем ХСН менее 5 лет против 38,5 [23,3; 55,0] в группе пациентов со стажем ХСН более 10 лет, $p=0,047$).

Был проведен анализ зависимости параметров КЖ от исходной ЧСС. Всего в начале наблюдения высокую ЧСС более 80 ударов в минуту имели 25 (31,3%) пациентов, ЧСС в диапазоне 70-79 ударов в минуту – 37 (46,3%) человек, ЧСС 60-69 в минуту – 18 (22,5%) человек. Оказалось, что у всех пациентов основной группы показатели физической и социально-психологической составляющих КЖ были снижены, однако тенденция к наиболее выраженному снижению наблюдались при ЧСС более 80 в минуту, толерантность к физическим нагрузкам также была особенно низкой в группе пациентов с ЧСС выше 80 в минуту. Так, общий счет баллов опросника КЖ в группе пациентов с ЧСС<80 ударов в минуту составил 32,0 [21,0; 53,0] балла против 33,0 [21,0; 46,0] баллов с группе с ЧСС>80

Таблица 3.5 – Характеристики качества жизни с разным ИМТ до лечения ($n=80$), Ме [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Нормальная масса тела (ИМТ 18-24,9), $n=19$ (1)	Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9), $n=32$ (2)	Ожирение (ИМТ 30 и выше), $n=29$ (3)	Достоверность различий		
				$p_{1,2}$	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
КЖ (общее), баллы	29,0 [23,0; 50,0]	38,5 [22,3; 56,8]	34,0 [20,3; 48,5]	0,275	0,984	0,234
КЖ (физическая шкала), баллы	16,0 [11,0; 21,0]	21,5 [13,0; 25,8]	17,0 [11,3; 23,3]	0,087	0,575	0,234
КЖ (социально-психологическая шкала), баллы	14,0 [8,0; 25,0]	18,5 [15,0; 34,0]	17,0 [9,0; 23,0]	0,984	0,984	0,417

в минуту ($p=0,266$). Счет баллов физической шкалы опросника в группе с ЧСС<80 ударов в минуту составил 17,0 [11,0; 25,0] баллов против 19,0 [13,0; 23,0] баллов в группе с ЧСС>80 в минуту ($p=0,085$), социально-психологической шкалы опросника – 14,0 [9,0; 30,0] баллов в группе с ЧСС<80 ударов в минуту против

17,0 [6,0; 25,0] баллов в группе с ЧСС>80 в минуту ($p=0,490$). Таким образом, по результатам проведенного нами анализа факторами, оказывающими негативное влияние на качество жизни пациентов с ХСН, является женский пол и большой стаж ХСН (>5 лет).

При оценке исходной комплаентности в основной группе пациентов средний счет баллов составил 3,0 [1,0; 4,0], что свидетельствует о том, что большинство пациентов исходно было привержено лечению (D.E. Morisky, 1986). Однако в группе сравнения этот средний показатель оказался достоверно выше ($p=0,043$), то есть эти больные более тщательно и аккуратно соблюдали назначения врача. Анализ пациентов основной группы по полу продемонстрировал исходно более высокую приверженность лечению у женщин: 4,0 [2,8; 4,0] против 3,0 [1,0; 3,3] у мужчин, $p=0,009$. При этом не выявлено влияния на приверженность лечению возраста, стажа ХСН, статуса курения.

Таким образом, в начале наблюдения 77,5 % пациентов основной группы с систолической ХСН ишемического генеза имели ЧСС более 70 в минуту. У 50 человек (62,5%) САД было на уровне 130 мм рт. ст. и более. В изучаемой группе закономерно наблюдалась низкая толерантность к физической нагрузке, высокий уровень BNP, высокий счет баллов ШОКС, изменение структурно-геометрических параметров сердца по типу эксцентрической гипертрофии ЛЖ со сниженной ФВ, что сопровождалось значительным ухудшением КЖ пациентов.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

После рандомизации больных основной группы были сформированы 2 подгруппы - А и Б в зависимости от принимаемого бета-адреноблокатора (подгруппа А – карведилол, подгруппа Б – бисопролол), характеристика которых представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. – Основные клинико-демографические характеристики пациентов в подгруппах А и Б

Характеристики	Подгруппа А (n=40)	Подгруппа Б (n=40)	p
Пол, ж/м, n/n (%/%)	12/28 (30,0/70,0)	14/26 (35,0/65,0)	0,811
Возраст, годы	67,2±1,3	65,4±1,3	0,230
Курение «+», n (%)	13 (32,5)	6 (15,0)	0,113
Стаж ХСН, годы	4,0±0,6	5,4±0,9	0,307
ГБ, n (%)	36 (90,0)	34 (85,0)	0,873
ЧКВ в анамнезе, n (%)	20 (55,0)	18 (45,0)	0,662
ИМТ, кг/м ²	28,7±0,8	29,0±0,9	0,794
СКФ, мл/мин/1,73м ²	56,2±2,5	57,5±2,6	0,810
Сахарный диабет «+», n (%)	7 (17,5)	8 (20,0)	0,999

При сравнении показателей в подгруппах А и Б имеющиеся различия между ними не достигли уровня значимости, следовательно, подгруппы были полностью сопоставимы по оцениваемым параметрам.

4.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов на фоне терапии через 6 месяцев

При оценке изменения клинико-функциональных характеристик основной группы пациентов на фоне терапии, в сравнении с исходными показателями, отмечено улучшение клинического состояния в виде уменьшения счета баллов по ШОКС с 4,5 [3,0; 7,0] до 4,0 [3,0; 4,0], ($p<0,00001$), при этом сопровождающееся увеличением дистанции 6-минутной ходьбы с 350,0 [240,0; 400,0] до 400,0 [275,0; 440,0] метров, ($p=0,003$). Средние показатели САД в группе уменьшились с 135,0 [123,3; 143,3] мм рт.ст. до 122,0 [119,0; 126,0] мм рт.ст. ($p<0,00001$), ДАД – с 80,0

[73,3; 81,0] мм рт.ст. до 74,0 [71,0; 78,8] мм рт.ст. ($p=0,00008$). При оценке динамики изменения лабораторных показателей на фоне терапии имело место достоверное ($p=0,046$) снижение уровня BNP в общей когорте больных с 480,0 [216,0; 831,0] пг/мл до 205,5 [112,5; 533,5] пг/мл и калия ($p=0,0002$). Отмечена тенденция ($p>0,05$) к снижению уровня креатинина на фоне терапии, однако статистической значимости по данному параметру достигнуть не удалось. Средняя достигнутая доза ББ в подгруппе изолированного приема карведилола составила 7,5 мг в сутки, при комбинации с ивабрадином – 6,25 мг в сутки; в подгруппе приема бисопролола средняя достигнутая доза ББ составила 5 мг в сутки как при монотерапии ББ, так и в комбинации с ивабрадином. При титровании доз ББ на минимальных суточных дозах (6,25 мг карведилола/2,5 мг бисопролола) осталось 22 человека (4 человека из подгруппы карведилола, при этом все - в сочетании с ивабрадином; 18 - из подгруппы бисопролола, из них 6 - в сочетании с ивабрадином), $\chi^2 = 17,82$; $p<0,05$. На средних дозировках 12,5 мг карведилола/5 мг бисопролола) остался 31 пациент (5 человек - в подгруппе карведилола, из них 3 - в сочетании с ивабрадином; 26 – в подгруппе бисопролола, из них 11- в сочетании с ивабрадином).

Субмаксимальные (25 мг карведилола/7,5 мг бисопролола) дозировки достигнуты у 14 человек (8 человек в подгруппе карведилола, в том числе 1 пациент в комбинации ББ+ивабрадин; 6 человек - в подгруппе бисопролола, в том числе 1 пациент на комбинации ББ+ивабрадин). Максимальных дозировок ББ удалось достигнуть у 10 пациентов (9 человек в подгруппе карведилола, при этом 2 пациента на комбинации ББ+ивабрадина; 1 человек – в подгруппе бисопролола, в сочетании с ивабрадином).

Исходно в основной группе пациентов ХБП 1 стадии имели 20 (25 %) пациентов, 2 стадии – 40 (50 %), 3 стадии – 20 (25 %). В динамике 1 стадия ХБП зафиксирована у 23 (28,8 %) пациентов, 2 стадия – у 38 (47,5 %), 3 – у 17 (21,3 %), также у двоих пациентов (2,5 %) определена 4 стадия ХБП.

Динамика клинико-лабораторных параметров в подгруппах А и Б представлена в таблице 4.2.

В динамике на фоне терапии в подгруппе А отмечалось достоверное улучшение клинического статуса пациентов в виде уменьшения среднего счета баллов по ШОКС и увеличения средней дистанции 6 минутной ходьбы, а также значимое снижение среднего уровня САД и ДАД.

В подгруппе Б также отмечается достоверное уменьшение среднего счета баллов по ШОКС, однако не произошло увеличения толерантности к физическим нагрузкам на фоне терапии – средний показатель ТШХ не изменился. Средние показатели САД и ДАД также значимо снизились.

При оценке динамики лабораторных параметров на фоне терапии в обеих подгруппах зафиксирована только тенденция к снижению среднего уровня BNP. Уровни сывороточного креатинина и калия в подгруппах А и Б на фоне терапии значимо не изменились.

4.2 Структурно-геометрические параметры сердца у пациентов на фоне терапии

При сравнении эхокардиографических параметров пациентов до терапии и в динамике лечения в основной группе отмечена тенденция к уменьшению средних показателей ИОЛП, ИКДО, уровня систолического давления в легочной артерии, а также улучшение средних показателей диастолической функции, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). 3 тип ДДЛЖ зафиксирован у 20 (25%) пациентов, 2 тип – у 45 (56,3%), 1 тип – у 15 (18,7%). Пациентов с 1 типом ДДЛЖ в динамике стало достоверно больше ($\chi^2 = 4,44$, $p = 0,03$, ОР=0,35 (0,13-0,96)).

Далее рассмотрены изменения структурно-геометрических параметров в подгруппах А и Б на фоне терапии (Таблица 4.3).

При оценке динамики структурно-геометрических параметров сердца на фоне терапии в подгруппе А имеется небольшая тенденция к уменьшению КСР, КСО, снижению САД в легочной артерии и к увеличению фракции выброса. При этом имеется только достоверное уменьшение среднего показателя Е/А, что

характеризует уменьшение выраженности диастолической дисфункции в данной группе пациентов (у 6 человек (15%) зафиксирован 3 тип ДДЛЖ, у 23 человек (57,5%) – 2 тип, у 11 человек (27,5%) – 1 тип).

Таблица 4.2 – Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии, сравнение между подгруппами А и Б

Показатель	Подгруппа А, n=40		Подгруппа Б, n=40		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	p _{1,2}	p _{3,4}	p _{2,4}
ШОКС, баллы	5,0 [4,0; 7,0]	2,0 [1,0; 6,0]	4,0 [3,0; 7,8]	2,5 [1,0; 4,0]	0,003	0,00032	0,726
САД, мм рт.ст.	137,0 [124,3; 144,8]	122,0 [119,0; 126,8]	133,0 [120,5; 140,0]	121,0 [118,3; 124,8]	<0,0001	0,00038	0,541
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [72,0; 81,0]	73,5 [70,0; 79,8]	80,0 [74,0; 81,8]	74,5 [72,0; 78,0]	0,021	0,00068	0,275
ТШХ, м	310,0 [217,5; 397,5]	400,0 [285,0; 470,0]	355,0 [240,0; 400,0]	355,0 [245,0; 420,0]	0,003	0,307	0,068
BNP, пг/мл	581,4±58,6	386,6±61,4	527,8±65,9	388,5±69,0	0,395	0,058	0,091
Креатинин, мкмоль/л	92,3±4,2	93,1±4,5	89,5±3,7	90,3±5,6	1,000	0,880	0,726
Калий, ммоль/л	4,5±0,1	4,5±0,1	4,5±0,1	4,5±0,1	0,077	0,063	0,483

В подгруппе Б на фоне терапии зафиксировано статистически значимое увеличение КДР, тенденция к увеличению КСО, КДО и ИКДО, а также к снижению выраженности диастолической дисфункции левого желудочка (у 14 человек (35%) зафиксирован 3 тип ДДЛЖ (OR = 0,33 (0,11 – 0,97), F = 0,069165, $\chi^2 = 5,54$, p<0,001)), у 23 человек (57,5%) – 2 тип, у 3 человек (7,5%) – 1 тип) (OR = 4,68 (1,19 – 18,34) F = 0,036737 $\chi^2 = 5,54$, p<0,001) и снижению давления в легочной артерии.

При сравнении структурно-геометрических параметров между подгруппами А и Б в динамике на фоне терапии отмечены достоверно более высокие значения КСР и КДР в подгруппе Б, тогда как в подгруппе А зафиксировано улучшение

диастолической функции левого желудочка в виде уменьшения количества пациентов с 3 типом ДДЛЖ и увеличение с 1 типом ($p < 0,001$).

Таблица 4.3 – Динамика структурно-функциональных показателей на фоне терапии, сравнение между подгруппами А и Б

Показатель	Подгруппа А, n=40		Подгруппа Б, n=40		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{2,4}$
КСР, мм	49,5 [43,5; 53,0]	46,5 [42,3; 53,8]	50,5 [44,3; 56,8]	51,0 [44,3; 59,8]	0,703	0,447	0,045
КДР, мм	60,0 [56,3; 65,0]	59,5 [54,0; 65,8]	61,0 [57,3; 67,5]	66,0 [62,0; 69,8]	0,603	0,00694	0,00054
КСО, мл	117,0 [95,8; 139,0]	114,5 [89,5; 138,3]	121,0 [88,0; 158,0]	130,0 [90,0; 160,0]	0,833	0,849	0,284
КДО, мл	169,0 [145,8; 212,3]	162,5 [143,0; 212,3]	187,0 [141,0; 233,0]	190,0 [138,0; 160,0]	0,727	0,920	0,406
ИКДР, мм/м ²	3,2 [2,8; 3,4]	3,2 [2,7; 3,4]	3,2 [2,9; 3,6]	3,2 [2,9; 3,6]	0,541	0,726	0,234
ИОЛП, мл/м ²	54,5 [41,8; 66,5]	53,5 [41,3; 66,5]	60,5 [50,0; 75,0]	61,5 [50,0; 74,8]	0,787	0,992	0,054
ИММ, г/м ²	138,0 [120,3; 159,3]	138,0 [120,3; 159,3]	147,5 [117,3; 176,3]	147,5 [117,3; 176,3]	1,000	1,000	0,477
ФВ, %	33,0 [30,0; 34,0]	35,5 [30,0; 39,0]	34,0 [29,3; 36,8]	33,0 [28,3; 37,0]	0,155	0,412	0,726
ОТС	0,33 [0,30; 0,41]	0,33 [0,30; 0,41]	0,31 [0,27; 0,41]	0,31 [0,27; 0,41]	1	1	0,880
ИКДО, мл/м ²	86,0 [78,0; 103,0]	87,0 [76,0; 103,0]	102,0 [70,0; 118,0]	105,0 [74,0; 118,0]	0,936	0,952	0,222
Е/А, усл. Ед	2,0 [1,2; 2,6]	0,8 [0,4; 1,3]	2 [1,4; 2,6]	1,8 [1,2; 2,6]	0,034	0,779	0,105
СДЛА, мм рт.ст.	42,0 [29,3; 51,0]	40,0 [30,3; 47,3]	43,5 [32,5; 52,5]	41,0 [35,0; 50,5]	0,242	0,703	0,689

4.3 Оценка качества жизни пациентов и приверженности лечению на фоне терапии

При оценке качества жизни в общей когорте исследуемых пациентов на фоне терапии отмечается статистически значимое снижение среднего показателя общего счета баллов шкалы с 33,0 [21,0; 52,0] до 29,5 [18,0; 45,8], $p=0,042$, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов. При этом улучшение качества жизни обусловлено, в первую очередь, достоверным улучшением физических параметров КЖ (18,0 [12,0; 24,0] \rightarrow 13,0 [8,3; 20,0], $p=0,002$), тогда как показатели социально-психологической шкалы не достигли статистической достоверности ($p>0,05$). Также отмечено статистически значимое увеличение среднего счета баллов по шкале Мориски-Грина в основной группе пациентов на фоне терапии с 3,0 [1,0; 4,0] до 4,0 [3,0; 4,0] баллов ($p<0,00001$), что отражает улучшение комплаентности пациентов.

Данные по динамике параметров качества жизни и комплаентности пациентов в подгруппах А и Б представлены в таблице 4.4.

При оценке изменения качества жизни пациентов в подгруппе А на фоне терапии отмечено улучшение за счет статистически значимого уменьшения среднего общего показателя и показателя физической составляющей шкалы. Счет баллов по социально-психологической шкале КЖ также снизился, но не достиг статистической значимости. Приверженность лечению в подгруппе А достоверно улучшилась.

В подгруппе Б на фоне терапии существенных изменений КЖ не произошло, отмечена только тенденция к улучшению физической составляющей шкалы ($p>0,05$), тогда как средние показатели социально-психологической шкалы не изменились. При этом пациенты подгруппы Б также стали более комплаентными.

Таким образом, значимое улучшение физической составляющей КЖ отмечено только у пациентов, принимавших карведилол. Средний показатель,

характеризующий приверженность лечению, исходно достаточно хороший, стал достоверно выше в обеих подгруппах больных.

Был проведен анализ показателей пациентов основной группы в зависимости от наличия ЧКВ в анамнезе. ЧКВ в анамнезе имели 38 из 80 пациентов (47,5%, средний возраст $65,1 \pm 2,5$ года, из них 27 мужчин (71,1 %), 11 женщин (28,9%). В начале наблюдения достоверных различий по изучаемым параметрам между пациентами с ЧКВ и без ЧКВ не было.

Таблица 4.4 – Динамика показателей качества жизни и комплаентности, сравнение между подгруппами А и Б

Показатель	Подгруппа А, n=40		Подгруппа Б, n=40		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	p _{1,2}	p _{3,4}	p _{2,4}
КЖ, общий счет баллов	39,0 [22,0; 55,0]	27,5 [18,0; 45,0]	32,5 [20,3; 47,8]	29,5 [16,0; 48,3]	0,048	0,603	0,312
КЖ, баллы по физической шкале	19,0 [13,0; 25,0]	12,0 [7,0; 20,8]	17,0 [11,0; 23,0]	13,5 [9,3; 19,3]	0,013	0,067	0,395
КЖ, баллы по социально-психологической шкале	19,0 [10,0; 30,0]	13,5 [9,0; 21,5]	14,0 [7,3; 25]	13,5 [5,0; 27,0]	0,214	0,726	0,204
Приверженность лечению	3,0 [1,0; 3,8]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,00001	0,005	0,896

В динамике лечения оказалось, что пациенты с ЧКВ имеют достоверно более низкие средние значения уровня BNP ($192,2 \pm 16,3$ пг/мл против $446,8 \pm 53,3$ пг/мл, $p=0,024$), более высокую толерантность к физическим нагрузкам по результатам ТШХ (400,0 [400,0; 465,0] метров против 360,0 [245,0; 440,0], $p=0,046$), а также лучшие параметры КЖ (КЖобщ в подгруппе с ЧКВ 19,0 [15,0; 46,0] баллов против 30,0 [20,0; 46,0], $p=0,238$; КЖ ФШ 9,5 [6,0; 14,3] баллов в подгруппе с ЧКВ против 14,0 [9,0; 20,0] баллов в подгруппе без анамнеза ЧКВ, $p=0,040$; КЖ СПШ 9,5 [7,0; 28,5] баллов в подгруппе с ЧКВ против 15,0 [8,0; 24,5] баллов в подгруппе без ЧКВ, $p=0,477$).

4.4 Характеристика пациентов в зависимости от частоты сердечных сокращений

Нами был проведен анализ влияния лечения на достижение целевого диапазона ЧСС. Этап титрования доз ББ начинался с визита 1. Если пациент до включения в исследование получал данный ББ, то дальнейшее титрование дозы осуществляли с той дозировки, которую пациент получал до включения в исследование. Если пациент до включения в исследование получал другой ББ или не получал ББ, то начальная дозировка ББ определялась на основе таких физикальных параметров, как уровень АД и исходная величина ЧСС. Отмывочного периода по этическим соображениям не проводилось. На каждом визите (через 14 дней→1 месяц→3 месяца→6 месяцев) оценивали клинический статус пациентов (ЧСС, САД, ДАД), наличие жалоб, признаков нарастания симптомов ХСН и симптомов вазодилатации. При титровании стремились достигнуть целевых доз, рекомендованных к терапии ХСН (10 мг бисопролола или 50 мг карведилола), при их непереносимости — максимально переносимых. При недостижении целевых доз ББ на фоне артериальной гипотонии пациентам дополнительно назначался ингибитор I_f-каналов ивабрадин в целевой дозировке 15 мг в сутки (Рисунок 2). Целевым считался уровень ЧСС менее 60 уд./мин. согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2024 года.

Визит 2 осуществлялся через 14 дней, проводилась оценка дневников АД с расчетом средних цифр давления и средней ЧСС, а также определение этих параметров очно на визите. Все пациенты при измерении АД применяли электронные тонометры с манжетой на плечо диаметром, соответствующим окружности плеча, с соблюдением стандартизированных правил измерения АД. Оценивалось также наличие жалоб. Далее решался вопрос по титрованию дозы ББ: при возможности доза ББ увеличивалась. При невозможности дальнейшего увеличения дозы ББ из-за гипотонии или появления симптомов вазодилатации

доза ББ оставлялась прежней, дополнительно к ББ назначался ивабрадин с дозировки 5 мг 2 раза в сутки.

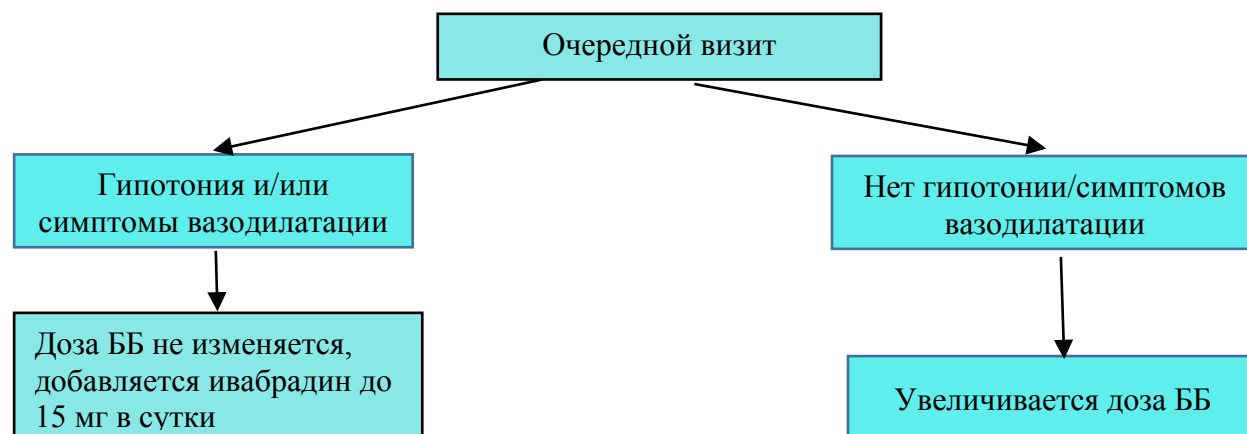


Рисунок 2 – Тактика пульсурежающей терапии

На визите 2 средний уровень САД в общей когорте пациентов составил 126,5 [113,0; 124,1] мм рт.ст., ДАД – 74,5 [70,0; 80,0] мм рт.ст. Средняя ЧСС в группе составила 68,0 [64,0; 74,0] уд./мин. При этом в подгруппе А средний показатель ЧСС был равен 72,0 [65,0; 76,0] уд./мин., в подгруппе Б – 68,0 [64,0; 75,0] уд./мин. Средний уровень САД в подгруппе А составил 112,0 [106,5; 112,5] мм рт.ст., ДАД – 68,0 [65,5; 70,0] мм рт.ст. В подгруппе Б средний уровень САД составил 109,0 [108,0; 112,8] мм рт.ст., ДАД – 70,0 [65,3; 73,0] мм рт.ст.

На этом этапе у 25 человек (31,3 %, при этом 13 человек – в группе А, 12 – в группе В) наблюдались нежелательные явления в виде частого головокружения (3 (12,0 %) человека), ортостатической гипотонии (8 (32,0 %) человек), усиления слабости и утомляемости при привычных физических нагрузках (14 (56,0 %) человек). При этом средний показатель ЧСС у пациентов с развившимися нежелательными явлениями составил 72,0 [64,0; 75,0] мм рт.ст., средний уровень САД составил 110,0 [108,0; 112,5] мм рт.ст., ДАД – 70,0 [65,5; 71,5] мм рт.ст. У пациентов без НЯ на фоне терапии через 2 недели средний показатель ЧСС составил 66,0 [62,0; 72,0] уд./мин., средний уровень САД – 130,0 [123,0; 134,0] мм рт.ст., ДАД – 77,0 [74,0; 81,0] мм рт.ст. (Рисунок 3), различия между группами с наличием и отсутствием НЯ достоверные ($p < 0,00001$).

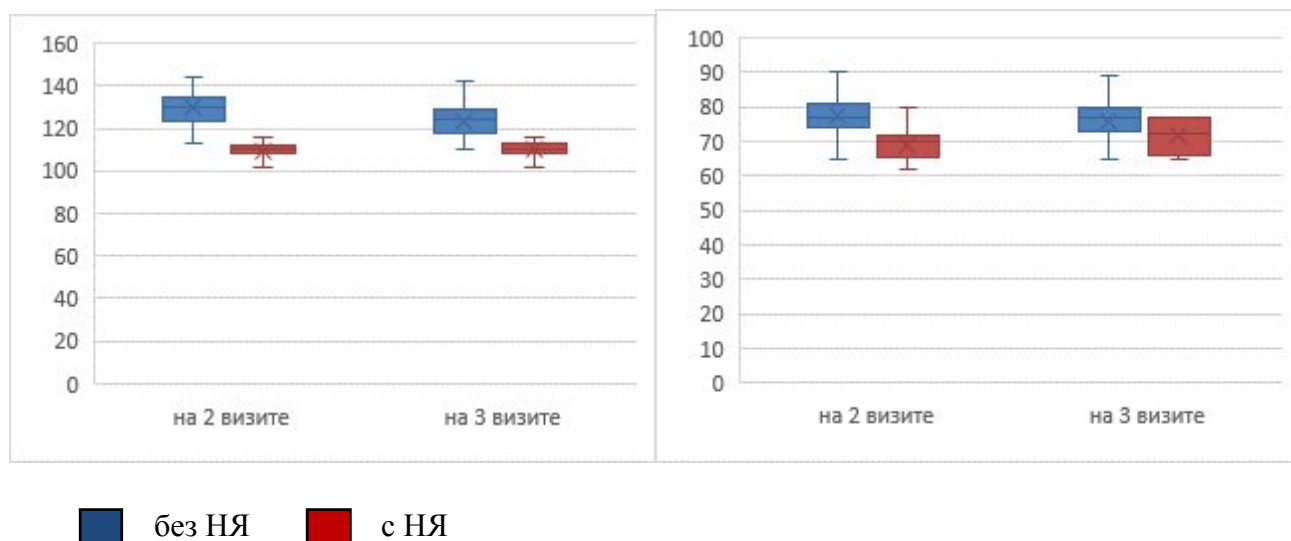


Рисунок 3 – Показатели САД и ДАД на 2 и 3 визите НЯ в группе без НЯ и при их наличии

Выраженность НЯ была умеренной, что позволило не делать «шаг назад», уменьшая дозу ББ, а оставить дозу ББ прежней. В связи с невозможностью дальнейшего увеличения дозы ББ у данной группы больных с целью достижения целевой ЧСС им был добавлен к терапии ивабрадин в дозировке 5 мг 2 раза в сутки. Всем остальным пациентам было произведено увеличение дозы ББ.

Визит 3 состоялся через 1 месяц от начала исследования. Средний уровень САД в основной группе пациентов составил 124,0 [118,0; 128,8] мм рт.ст., ДАД – 77,0 [73,0; 80,0] мм рт.ст. Средняя ЧСС в группе составила 62,0 [58,0; 65,0] уд./мин. Средняя ЧСС в подгруппе А составила 63,0 [58,0; 67,0] уд./мин., в подгруппе Б – 60,0 [58,0; 64,0] уд./мин. Средний уровень САД в подгруппе А составил 123,0 [119,3; 128,0] мм рт.ст., ДАД – 75,0 [71,3; 79,0] мм рт.ст. В подгруппе Б средний уровень САД составил 125,0 [118,5; 129,8] мм рт.ст., ДАД – 77,0 [74,0; 80,0] мм рт.ст. Нежелательные явления в виде ортостатической гипотонии и усиления одышки при ходьбе на визите 3 выявлены у 4 человек (5 %; 3 человека – в подгруппе А, 1 человек – в подгруппе Б), причем у всех базовый уровень ЧСС был менее 60 в мин.

Несмотря на то, что на визите 2 мы не делали «шаг назад» в терапии ББ, средний уровень ДАД не только не снизился, но даже увеличился, что

соответствует описанным в литературе данным о том, что отрицательный инотропный эффект ББ проявляется только в первые недели их приема, после чего сердечный выброс начинает расти [77].

В группе пациентов с развившимися нежелательными явлениями средний показатель ЧСС составил 61,0 [58,0; 62,0] уд./мин., в группе без нежелательных явлений 68,0 [65,0; 69,0] уд./мин. ($p=0,013$). Средний показатель САД в группе с НЯ через месяц начала терапии составил 119,5 [111,8; 128,8] мм рт.ст. против 124,0 [118,0; 128,8] мм рт.ст. – в группе без НЯ ($p=0,042$). Средний уровень ДАД в группе с НЯ составил 72,5 [65,8; 77,0] мм рт.ст. против 77,0 [73,0; 80,0] мм рт.ст. в группе без НЯ ($p=0,013$). В связи с невозможностью дальнейшего увеличения дозы ББ из-за риска дальнейшего снижения АД у больных с ЧСС более 60 в мин. был добавлен к терапии ивабрадин в дозировке 5 мг 2 раза в сутки. Пациентам с нецелевой ЧСС, уже получающим ивабрадин, произведено увеличение его дозировки. Всем остальным пациентам было произведено увеличение дозы ББ.

Визит 4 был проведен через 3 месяца от начала исследования. Средний уровень САД в общей когорте пациентов составил 124,0 [119,3; 128,0] мм рт.ст., ДАД – 75,5 [72,0; 80,0] мм рт.ст. В подгруппе А средний уровень САД был равен 123,0 [119,3; 128,0] мм рт.ст., ДАД – 75,0 [71,3; 79,0] мм рт.ст. В подгруппе Б средний уровень САД - 124,0 [119,3; 127,8] мм рт.ст., ДАД – 77,0 [72,0; 80,0] мм рт.ст. Средняя ЧСС в группе составила 62,0 [57,0; 67,0] уд./мин. Средняя ЧСС в подгруппе А составила 62,0 [60,0; 65,8] уд./мин., в подгруппе Б – 61,0 [57,0; 62,5]. Таким образом, у всех пациентов основной группы была достигнута базовая ЧСС менее 70 в мин. Было отмечено, что снижение ЧСС менее 60 ударов в минуту у части пациентов (15 человек – 18,8%) сопровождалось не только симптомами вазодилатации, но и было ассоциировано с усилением симптомов ХСН (нарастание одышки), что не позволило нам интенсифицировать пульсурежающую терапию в данной когорте больных. Пациентам же с отсутствием НЯ была произведена интенсификация пульсурежающей терапии по

прежней схеме. На рисунке 4 представлена динамика показателей САД и ДАД в основной когорте пациентов на визитах 1-5.

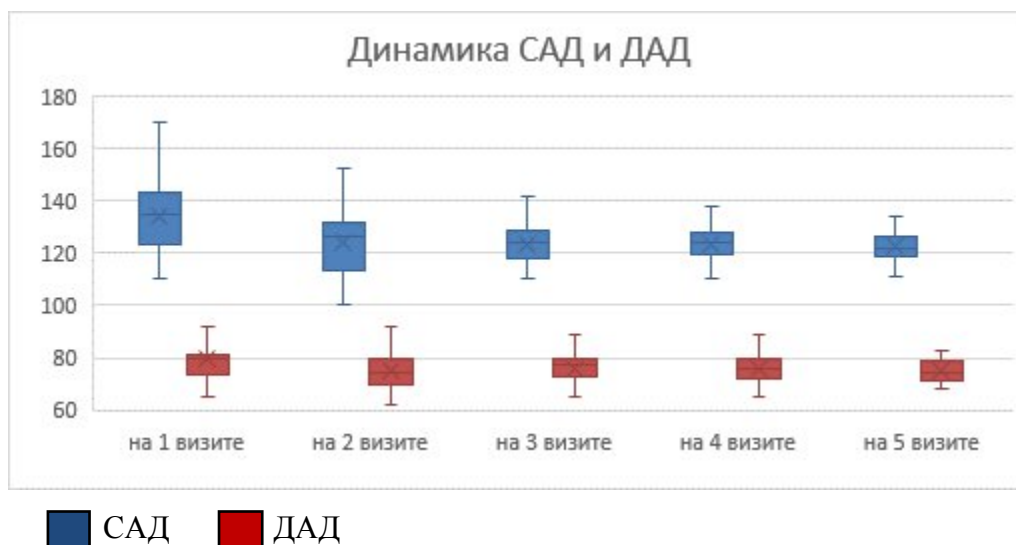


Рисунок 4 – Динамика показателей АД на визитах

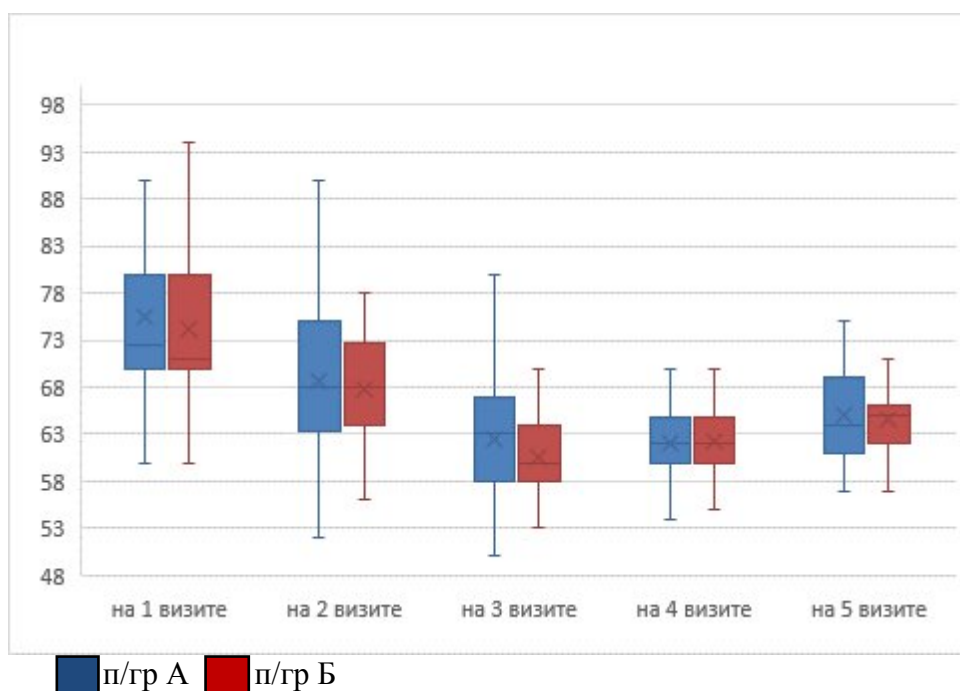


Рисунок 5 – Динамика ЧСС в подгруппах А и Б

В зависимости от достигнутой ЧСС через 6 месяцев терапии пациенты распределены на 4 подгруппы:

- 1) 55–59 уд./мин. — 13 (16,3 %);
- 2) 60–64 уд./мин. — 21 (26,3 %);
- 3) 65–69 уд./мин. — 32 (40,0 %);

4) 70–75 уд./мин. — 14 (17,4 %).

Несмотря на проводимую интенсивную пульсурежающую терапию, у части пациентов базовая ЧСС оказалась выше 70 в мин., при этом данные пациенты имели достоверно более низкие средние показатели САД и ДАД, хуже толерантность к физической нагрузке по ТШХ и самый высокий средний показатель BNP (Таблица 4.5). На рисунке 5 представлена динамика ЧСС в подгруппах А и Б на визитах 1-5.

При оценке распространенности таких нежелательных явлений, как головокружение, ортостатическая гипотония, усиление слабости и утомляемости, одышки через 6 месяцев терапии оказалось, что в подгруппах с ЧСС 60-64 и 65-69 уд./мин. нежелательные явления встречаются реже (9 (16,9 %) человек), нежели в подгруппах 1 (ниже 60 уд./мин.) и 4 (выше 70 уд./мин.) (27 (25,9 %) человек), ОР 2; 95% ДИ: 0,8 – 4,7, $p < 0,05$.

Таким образом, учитывая частое развитие нежелательных явлений при увеличении доз ББ, необходимо тщательное титрование доз на начальных этапах подбора терапии во избежание развития НЯ. Минимальное количество нежелательных явлений наблюдалось в подгруппах пациентов с достигнутой ЧСС 60-64 и 65-69 уд./мин.

4.4.1 Особенности клинического статуса пациентов в зависимости от ЧСС

Сравнение клинико-лабораторных показателей в подгруппах с различной ЧСС через 6 мес. на фоне терапии представлено в таблице 4.5.

Подгруппу 1 (ЧСС 55-59 ударов в минуту) составили 13 человек, из них 6 (46,20%) мужчин и 7 (53,80%) женщин, медиана возраста 70,0 [65,5; 75,0] лет. 6 человек получали карведилол и 7 – бисопролол. При оценке изменений лабораторного статуса на фоне терапии имеет место значимое уменьшение уровня BNP с $462,3 \pm 70,3$ пг/мл до $242,5 \pm 40,9$ пг/мл, $p = 0,046$. Через 6 месяцев эффективность терапии карведилолом и бисопрололом оказалась одинаковой.

Подгруппу 2 (ЧСС 60-64 ударов в минуту) составил 21 человек, из них 15 (71,4%) мужчин и 6 (28,6%) женщин, медиана возраста 66,0 [57,0; 74,0] лет. 14 человек получали карведилол и 7 – бисопролол. На фоне лечения наблюдается статистически значимое снижение счета баллов ШОКС с 5,0 [3,5; 6,5] до 2,0 [1,0; 4,8], $p=0,012$, и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы с 370,0 [300,0; 405,0] до 400,0 [310,0; 445,0] метров, $p=0,048$, а также тенденция к снижению уровня BNP с $638,2 \pm 80,9$ пг/мл до $377,5 \pm 49,9$ пг/мл, ($p=0,384$). При этом уровень сывороточного калия через 6 месяцев терапии оказался достоверно ниже у принимавших карведилол ($4,3 \pm 0,1$ против $4,9 \pm 0,1$ в группе бисопролола, $p < 0,001$).

Подгруппу 3 (ЧСС 65-69 ударов в минуту) составили 32 человека, из них 24 (75%) мужчины и 8 (25%) женщин, медиана возраста 68,0 [56,5; 73,0] лет. Карведилол принимали 12 человек, бисопролол – 20. При оценке клинических параметров на фоне терапии в группе пациентов с ЧСС 65-69 ударов в минуту отмечается значимое ($p=0,02$) уменьшение счета баллов ШОКС с 4,5 [4,0; 8,8] до 3,0 [1,3; 4,8], уменьшение уровня САД со 127,5 [118,5; 140,0] до 122,5 [118,5; 126,0] мм рт.ст. ($p=0,081$) и ДАД с 80,0 [73,3; 89,3] до 75,0 [71,0; 80,0] мм рт.ст. ($p=0,011$). При этом через 6 месяцев достоверных различий между основными клинико-лабораторными показателями в подгруппах А и Б получено не было.

Подгруппу 4 (ЧСС 70-75 ударов в минуту) составили 14 человек, из них 8 (57,1%) мужчин и 6 (42,9%) женщин, медиана возраста 69,5 [63,5; 75,0] лет. Карведилол принимали 8 человек, бисопролол – 6. Зафиксировано значимое ($p < 0,00001$) снижение уровня САД со 139,5 [130,0; 146,3] до 117,5 [110,0; 120,5] мм рт.ст. и ДАД с 80,0 [76,5; 80,0] до 73,0 [66,8; 75,5] мм рт.ст. ($p=0,00068$) в данной группе пациентов. Достоверных различий между основными клинико-лабораторными показателями в подгруппах А и Б через 6 месяцев лечения получено не было.

Таблица 4.5 – Клинико-лабораторные показатели на фоне терапии в подгруппах с различной ЧСС

Показатель	Подгруппа				Достоверность различий					
	1 (55–59 уд./мин.)	2 (60–64 уд./мин.)	3 (65–69 уд./мин.)	4 (70–75 уд./мин.)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}
ШОКС, баллы	2,0 [1,0; 5,0]	2,0* [1,0; 4,8]	3,0 [1,3; 4,8]	2,5 [1,0; 7,0]	0,984	0,384	0,771	0,423	0,689	0,741
САД, мм рт.ст.	120,0* [119,0; 126,0]	121,0* [118,5; 122,0]	122,5* [118,5; 126,0]	117,5* [110,0; 120,5]	0,888	0,718	0,748	0,250	0,389	0,984
ДАД, мм рт.ст.	74,0 [70,0; 77,0]	74,0 [71,0; 79,5]	75,0* [71,0; 80,0]	73,0* [66,8; 75,5]	0,849	0,406	0,810	0,477	0,522	0,222
ТШХ, м	355,0 [300,0; 450,0]	400,0 [310,0; 445,0]	400,0 [200,0; 450,0]	300,0 [190,0; 360,0]	0,502	0,976	0,105	0,509	0,007	0,047
BNP, пг/мл	242,5*±40,9	377,5*±50,0	398,4±86,1	484,2±151,4	0,039	0,681	0,638	0,013	0,161	0,589
Креатинин, мкмоль/л	113,3±15,5	84,6±5,6	85,9±4,2	97,1±5,8	0,121	0,098	0,756	0,888	0,109	0,034
Калий, мкмоль/л	4,6±0,1	4,5±0,1	4,5±0,1*	4,5±0,1	0,912	0,833	0,936	0,944	0,659	0,748
* статистически значимые различия в группе до и после лечения (р<0,05).										

4.4.2 Особенности структурно-геометрических характеристик пациентов в зависимости от ЧСС

Сравнение эхокардиографических характеристик пациентов, полученных на фоне терапии в подгруппах с различной ЧСС представлено в таблице 4.6.

При сравнении эхокардиографических характеристик между подгруппами 1-4 (Таблица 4.6) значимо лучшие средние показатели определены в подгруппах 2 и 3 (60–64 и 65–69 уд./мин.). А именно, улучшились показатели состояния левого предсердия (ИОЛП), систолической (КСР, КДО) и диастолической (КДР, ИКДО) функции левого желудочка, меньшая выраженность диастолической дисфункции и меньшие уровни расчетного систолического давления в легочной артерии.

Через 6 месяцев терапии на фоне достигнутой ЧСС 55–59 уд./мин. достоверных различий между подгруппами А и Б по эхокардиографическим параметрам получено не было.

При сравнении структурно-геометрических параметров между подгруппами А и Б на фоне достигнутой ЧСС 60-64 удара в минуту достоверно лучшие ($p=0,048$) параметры диастолической функции левого желудочка зафиксированы в подгруппе А (1,1 [0,6; 1,3] против 2,9 [2,3; 3,2] усл. Ед. – в подгруппе Б).

В подгруппе 3 (ЧСС 65-69 ударов в минуту) отмечено уменьшение среднего показателя Е/А на фоне лечения с 2,4 [1,3; 2,7] до 1,4 [0,9; 2,2] усл. Ед., $p=0,009$). При сравнении структурно-геометрических параметров между подгруппами А и Б на фоне достигнутой ЧСС 65-69 ударов в минуту на фоне приема карведилола зафиксированы только меньшие значения среднего показателя ИОЛП (55,0 [45,0; 67,0] против 66,0 [55,8; 79,5] – в подгруппе Б, $p=0,041$).

В подгруппе 4 (ЧСС 70-75 в мин.) на фоне терапии улучшения эхокардиографических параметров не произошло. Фактически, в эту подгруппу вошли пациенты с самыми тяжелыми проявлениями ХСН.

Таблица 4.6 – Структурно-функциональные характеристики пациентов на фоне терапии в подгруппах с различной ЧСС

Показатель	Подгруппа				Достоверность различий					
	1 (55–59 уд./мин.)	2 (60–64 уд./мин.)	3 (65–69 уд./мин.)	4 (70–75 уд./мин.)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}
КСР, мм	50,0 [42,5; 54,0]	46,0 [42,5; 52,5]	48,5 [44,0; 58,0]	56,0 [46,5; 62,3]	0,373	0,857	0,984	0,230	0,017	0,111
КДР, мм	62,0 [54,0; 65,5]	59,0 [54,0; 64,0]	62,0 [57,0; 70,0]	65,0 [58,8; 69,3]	0,435	0,718	0,254	0,211	0,028	0,400
КСО, мл	115,5 [90,5; 131,8]	105,0 [89,0; 134,5]	119,5 [87,3; 115,8]	157,0 [119,0; 187,0]	0,865	0,459	0,022	0,303	0,003	0,054
КДО, мл	170,5 [146,3; 201,5]	150,0 [136,5; 202,0]	180,0 [131,3; 225,5]	214,0 [141,0; 242,0]	0,568	0,535	0,267	0,226	0,064	0,459
ИКДР, мм/м ²	3,1 [3,0; 3,4]	3,2 [2,6; 3,5]	3,1 [2,8; 3,5]	3,3 [3,0; 3,7]	0,920	0,589	0,345	0,589	0,459	0,779
ИОЛП, мл/м ²	54,0 [50,5; 74,0]	47,0 [36,0; 56,5]	58,5 [52,5; 73,3]	68,5 [46,3; 79,5]	0,041	0,575	0,528	0,00174	0,027	0,794
ИММ, г/м ²	153,0 [129,0; 174,0]	128,0 [112,0; 143,5]	146,0 [123,3; 176,0]	156,0 [124,5; 188,3]	0,036	0,483	0,718	0,045	0,018	0,322
ФВ, %	34,0 [27,5; 38,0]	34,0 [30,0; 37,0]	35,0 [29,0; 39,0]	31,0 [25,0; 36,3]	1,000	0,541	0,423	0,447	0,327	0,133
ОТС	0,40	0,31	0,31	0,32	0,284	0,431	0,535	0,064	0,711	0,081

Показатель	Подгруппа				Достоверность различий					
	1 (55–59 уд./мин.)	2 (60–64 уд./мин.)	3 (65–69 уд./мин.)	4 (70–75 уд./мин.)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}
	[0,34; 0,43]	[0,28; 0,33]	[0,28; 0,38]	[0,26; 0,38]						
ИКДО, мл/м²	93,5 [74,0; 106,8]	86,0 [77,0; 96,0]	95,5 [65,3; 121,3]	104,0 [95,0; 129,0]	0,645	0,575	0,453	0,332	0,004	0,234
Е/А, усл. Ед	2,8 [2,3; 4,0]	1,1 [0,7; 1,3]	1,2* [0,9; 1,9]	2,0 [1,6; 2,4]	0,444	0,040	0,582	0,771	0,045	0,037
СДЛА, мм рт.ст.	45,0 [37,5; 51,0]	36,0 [28,0; 41,0]	40,5 [31,8; 46,5]	47,0 [35,8; 61,0]	0,018	0,167	0,596	0,214	0,016	0,061
* статистически значимые различия в группе до и после лечения (p<0,05).										

Таким образом, лучшие показатели систолической функции ЛЖ в виде меньших значений КСР, КСО и ИКДО на фоне терапии зафиксированы в подгруппе с ЧСС 60-64 удара в минуту независимо от вида принимаемого ББ, а также в подгруппе с ЧСС 65-69 ударов в минуту на фоне приема карведилола.

Параметры диастолической функции ЛЖ лучше в подгруппе с ЧСС 60-64 удара в минуту на фоне приема карведилола. Наиболее выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ сохранялась в подгруппе с ЧСС 55-59 ударов в минуту при приеме бисопролола. Средний уровень СДЛА был ниже всего при достигнутом диапазоне ЧСС 60-69 независимо от вида ББ. Достоверно более высокий средний показатель СДЛА зафиксирован при ЧСС 55-59 независимо от вида ББ, а также при ЧСС 70-75 на фоне приема бисопролола.

4.4.3 Особенности качества жизни пациентов и приверженности лечению в зависимости от ЧСС

Сравнение параметров качества жизни пациентов и приверженности лечению на фоне терапии в подгруппах с различной ЧСС представлено в таблице 4.7.

На фоне терапии и достижения оптимальной ЧСС и АД в основной группе не было получено различий в показателях КЖ и приверженности лечению между подгруппами с различной ЧСС.

Отмечены достоверно лучшие показатели КЖ у пациентов с базовой ЧСС 60–69 уд./мин, принимавших карведилол. Достоверные различия зафиксированы по физической шкале опросника. Примечательно, что наиболее низкие показатели физической активности отмечены в подгруппе 1 (55–59 уд./мин.) на фоне приема бисопролола (24,0 [21,0 ; 27,0] против 9,5 [6,8; 10,8], $p=0,003$). Также тенденция к ухудшению показателя КЖ зафиксирована при недостижении целевой ЧСС (70-75 в мин.) на фоне приема бисопролола (15,5 [10,8; 19,3] против 13,5 [7,0; 18,3], $p=0,441$). Показатели социально-психологической составляющей КЖ не зависели от ЧСС и вида ББ.

4.5 Характеристика пациентов по величине фракции выброса в динамике лечения

Наиболее значимую положительную динамику ФВ (прирост 5% и более) на фоне терапии продемонстрировали 18 пациентов основной группы (13 мужчин, 5 женщин, средний возраст – 67,0 [58,0; 74,3] лет), из них 13 человек из группы принимавших карведилол, 5 – бисопролол. Медиана ЧСС в данной группе составила 66,5 [62,0; 68,0] ударов в минуту. Причем у всех пациентов целевой диапазон ЧСС составил 60-69 уд. в минуту.

Среди пациентов, не продемонстрировавших значимой положительной динамики на фоне лечения, 62 пациента (41 мужчина, 21 женщина, медиана возраста 68,0 [59,0; 74,0] лет), из которых 27 человек из группы принимавших карведилол, 35 – бисопролол. Медиана ЧСС в группе – 65,0 [59,0; 72,0] ударов в минуту. Причем у 12 человек (19,4%) целевая ЧСС находилась в диапазоне 55-59 в мин., у 12 (19,4%) – в диапазоне более 70 в мин. и у 38 (61,2%) – 60-69 в мин.

Таким образом, достижение целевого диапазона ЧСС ассоциировано с ростом ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 7,62$, $p=0,005$).

В основной группе нами были проанализированы структурно-геометрические параметры сердца, и пациенты были разделены на две группы в зависимости от показателя ФВ в динамике лечения. Ни у одного пациента не произошло увеличение ФВ на 10% и более, как регламентируется Клиническими рекомендациями [76]. Однако, учитывая исходно тяжелую ХСН, улучшением мы считали рост показателя ФВ на 5% и более. Так была выделена группа пациентов с улучшением ФВ, составившая 18 человек (22,5%). Динамика эхокардиографических параметров у пациентов, продемонстрировавших улучшение ФВ и у пациентов без существенных ее изменений представлена в таблице 4.8.

Таблица 4.7 – Качество жизни пациентов и приверженность лечению на фоне терапии в группах с различной ЧСС

Показатель	Подгруппа				Достоверность различий					
	1 (55–59 уд./м ин.)	2 (60–64 уд./м ин.)	3 (65–69 уд./мин.)	4 (70–75 уд./ми н.)	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{1,4}	p _{2,3}	p _{2,4}	p _{3,4}
КЖ, общ. баллы	32,0 [16,5; 49,0]	24,0 [19,0; 47,5]	25,0 [18,0; 45,8]	30,0 [15,0; 43,5]	0,960	0,952	0,696	0,920	0,810	0,992
КЖ, ФШ, баллы	14,0 [8,0; 24,0]	13,0 [6,5; 19,0]	12,0* [5,8; 17,0]	13,5* [8,3; 19,8]	0,490	0,555	0,357	0,992	0,603	0,610
КЖ, СПШ, баллы	15,0 [7,0; 25,0]	12,0 [9,5; 24,5]	13,5 [4,3; 26,5]	16,5 [10,0; 22,5]	0,726	0,849	0,624	0,624	0,568	0,589
Приверженность лечению	4,0* [4,0; 4,0]	4,0* [3,0; 4,0]	4,0* [3,0; 4,0]	4,0* [4,0; 4,0]	0,262	0,177	0,984	0,880	0,230	0,149
* статистически значимые различия в группе до и после лечения (p<0,05).										

В группе пациентов с улучшенной ФВ на фоне терапии зафиксировано значимое уменьшение средних значений КДР, КДО, ИОЛП, ИКДО и уменьшение выраженности диастолической дисфункции левого желудочка. Исходно в группе I тип ДДЛЖ имели 2 человека, II тип – 10 и III тип - 6 человек; на фоне терапии I тип определен у 6 человек, II тип - у 12, пациентов с III типом не зафиксировано.

У остальных пациентов (без улучшения ФВ) существенной динамики показателей не произошло. Динамика клинико-лабораторных параметров в сравниваемых подгруппах представлена в таблице 4.9.

В группе пациентов, продемонстрировавших увеличение ФВ на 5% и более, а также положительную динамику клинических симптомов на фоне терапии, отмечается улучшение клинического статуса в виде уменьшения среднего счета баллов по ШОКС, увеличения дистанции ТШХ, достоверное уменьшение уровня BNP. В группе пациентов, не продемонстрировавших увеличение ФВ на фоне терапии, при оценке клинического статуса тем не менее имело место значимое уменьшение счета баллов ШОКС и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. Обращает внимание то, что пациенты, улучшившие фракцию выброса ЛЖ, исходно имели достоверно более высокий уровень САД ($p=0,045$).

При сравнении пациентов с улучшенной ФВ и без таковой оказалось, что рост показателя ФВ закономерно ассоциируется с увеличением толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ ($p=0,048$).

Средние показатели КЖ и комплаентности стали достоверно лучше у всех больных, преимущественно за счет физической составляющей (Таблица 4.10).

Таблица 4.8 – Динамика структурно-функциональных параметров на фоне терапии, сравнение между группами с оптимальными результатами лечения и остальными пациентами

Показатель	Группа с оптимальными результатами, n=18		Пациенты, не продемонстрировавшие оптимальных результатов, n=62		Достоверность различий		
	До Лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	P _{1,2}	P _{3,4}	P _{2,4}
КСР, мм	48,5 [39,8; 51,5]	44,5 [34,8; 49,3]	50,0 [45,0; 55,0]	53,0 [44,0; 59,0]	0,116	0,289	0,00052
КДР, мм	59,0 [53,8; 64,0]	55,5 [47,8; 60,0]	61,0 [57,8; 66,0]	63,0 [58,5; 70,0]	0,03	0,275	<0,00001
КСО, мл	102,5 [81,8; 130,8]	100,5 [76,0; 126,3]	121,0 [94,0; 154,0]	121,0 [96,0; 157,0]	0,610	0,794	0,038
КДО, мл	169,0 [125,5; 198,0]	129,0 [110,8; 160,0]	188,0 [142; 219,0]	190,0 [145,0; 221,0]	0,011	0,857	0,00052
ИКДР, мм/м ²	3,1 [2,8; 3,5]	3,0 [2,6; 3,3]	3,2 [3,0; 3,6]	3,2 [3,0; 3,5]	0,347	1,000	0,849
ИОЛП, мл/м ²	52,5 [40,8; 63,5]	50,5 [40,5; 59,8]	58,5 [49,8; 75,3]	57,5 [49,8; 75,3]	0,589	0,936	0,028
ИММ, г/м ²	136,0 [116,8; 150,3]	136,0 [116,8; 150,3]	145,0 [122,0; 173,3]	145,0 [122,0; 173,3]	1,000	1,000	0,317
ФВ, %	34,0 [33,0; 34,3]	38,0 [36,8; 43,0]	33,0 [29,8; 37,0]	31,5 [27,0; 35,3]	0,00001	0,250	0,00001
ИКДО, мл/м ²	79,0 [64,5; 96,0]	78,0 [64,0; 95,5]	97,0 [77,5; 113,0]	97,0 [78,0; 114,5]	0,857	0,872	0,041
Е/А, усл. Ед	1,3 [1,2; 2,2]	1,2 [0,7; 1,4]	2,0 [1,3; 2,6]	1,8 [1,1; 2,5]	0,048	0,477	0,036
СДЛА, мм рт.ст.	46,0 [36,0; 53,8]	40,0 [31,8; 47,8]	41,0 [29,8; 51,0]	40,0 [33,8; 49,3]	0,155	0,638	0,674

Таблица 4.9 – Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии, сравнение между группами с оптимальными результатами лечения и остальными пациентами

Показатель	Группа с оптимальными результатами, n=18		Пациенты, не продемонстрировавшие оптимальных результатов, n=62		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	P _{1,2}	P _{3,4}	P _{2,4}
ШОКС, баллы	4,0 [3,8; 6,0]	2,0 [1,5; 4,0]	5,0 [3,0; 8,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,012	<0,00001	0,726
САД, мм рт.ст.	140,0 [133,8; 145,3]	122,0 [119,5; 126,5]	133,5 [121,8; 141,0]	122,0 [118,8; 126,3]	<0,00001	<0,00001	0,568
ДАД, мм рт.ст.	80,5 [72,0; 84,8]	74,5 [72,8; 79,3]	80,0 [73,8; 80,0]	74,0 [70,0; 78,3]	0,068	0,0005	0,441
ТШХ, м	360,0 [282,5; 375,0]	400,0 [300,0; 492,5]	300,0 [205,0; 400,0]	365,0 [250,0; 430,0]	0,024	0,041	0,048
BNP, пг/мл	499,0±90,5	171,6±15,1	571,5±50,3	434,1±57,2	0,044	0,126	0,447
Креатинин, мкмоль/л	83,8±4,6	81,9±5,4	93,0±3,3	94,6±4,3	0,888	0,912	1,183
Калий, мкмоль/л	4,6±0,1	4,6±0,1	4,5±0,1	4,5±0,1	0,211	0,074	0,477

Таблица 4.10 –Динамика качества жизни и приверженности лечению на фоне терапии между группами с оптимальными результатами лечения и остальными

Показатель	Группа с оптимальными результатами, n=18		Пациенты, не продемонстрировавшие оптимальных результатов, n=62		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	$P_{1,2}$	$P_{3,4}$	$P_{2,4}$
КЖ, общий счет баллов	37,5 [22,8; 55,5]	36,0 [19,5; 50,0]	33,0 [21,0; 50,0]	25,0 [17,0; 43,8]	0,726	0,085	0,170
КЖ, баллы по физической шкале	17,0 [11,8; 26,3]	10,0 [8,5; 11,3]	19,0 [11,5; 23,0]	14,5 [6,8; 21,0]	0,00044	0,040	0,036
КЖ, баллы по социально-психологической шкале	23,5 [9,5; 34,3]	20,0 [10,0; 31,3]	14,0 [8,0; 24,5]	12,0 [6,5; 20,8]	0,872	0,226	0,030
Приверженность лечению	2,5 [1,0; 3,3]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [1,8; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,004	0,00001	0,342

4.6 Сравнение эффективности пульсурежающей терапии на фоне изолированного приема ББ и при добавлении ивабрадина

В основной группе пациентов изолированно ББ принимал 51 (63,8 %) человек (24 (47,1 %) – карведилол, 27 человек (52,9 %) – бисопролол), 29 пациентов (36,2 %) получали терапию ББ+ивабрадин (16 человек (55,2 %) в сочетании с карведилолом, 13 (44,8%) – с бисопрололом).

На комбинации ББ+ивабрадин исходно ниже толерантность к физической нагрузке ($p=0,023$) и средние показатели САД достоверно ниже ($p<0,00001$), чем у пациентов на фоне изолированного приема ББ (Таблица 4.11). Добавление ивабрадина предупреждает дальнейшее снижение исходно пониженного САД и ДАД, а также улучшает клиническое состояние пациентов и переносимость физических нагрузок. Различий между группами по влиянию на КЖ не было, за исключением положительного эффекта изолированного приема ББ на физическую составляющую ($p=0,008$). Терапия как изолированно ББ, так и в сочетании с ивабрадином достоверно улучшает комплаентность ($p<0,001$).

Нами не выявлены взаимосвязи влияния изолированного приема ББ и их сочетания с ивабрадином на структурно-геометрические параметры сердца.

4.7 Анализ результатов лечения пациентов основной группы с коморбидной патологией

В основной группе нормальный ИМТ имели 19 человек (10 мужчин, 9 женщин, медиана возраста 64,0 [58,0; 73,0]; избыточную массу тела – 32 человека (21 мужчина, 11 женщин, медиана возраста 64,1 [57,0; 73,0]; ожирение – 29 человек (20 мужчин, 9 женщин, медиана возраста 68,0 [58,5; 71,5]). Различия между подгруппами с нормальной и избыточной массой тела недостоверны по полу, возрасту, клинико-функциональным характеристикам и принимаемым ББ. Оказалось, что при наличии ожирения все показатели КЖ исходно и в динамике были достоверно хуже у женщин (Рисунок 6).

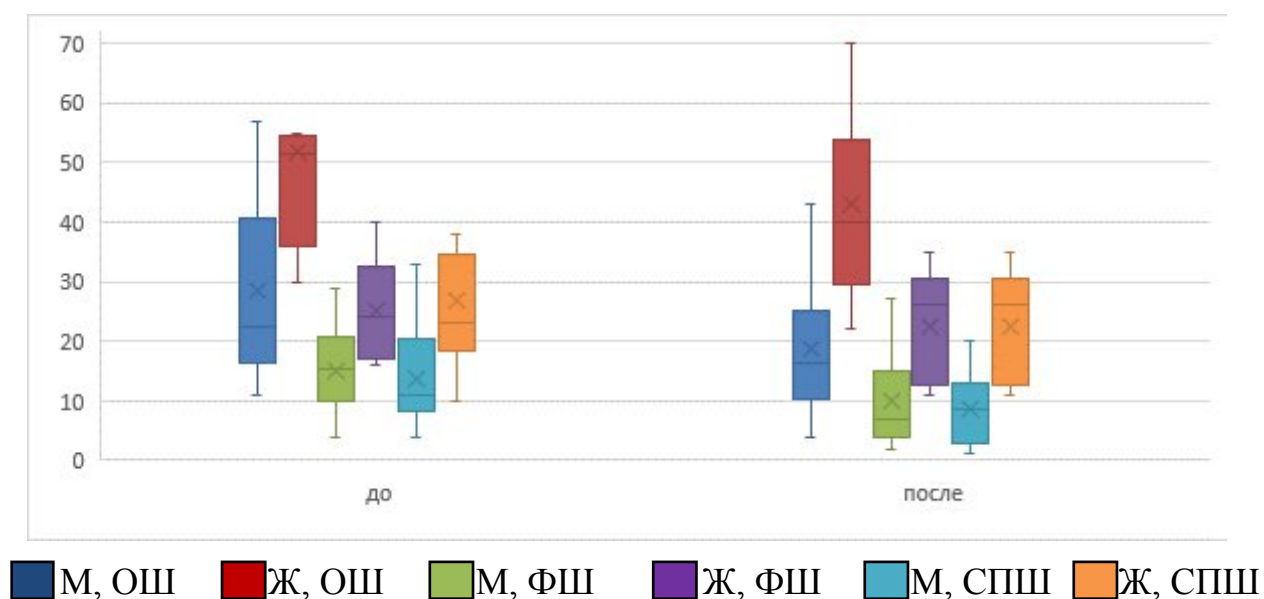


Рисунок 6 – Особенности общей, ФШ и СПШ КЖ у мужчин и женщин при ожирении

У женщин с ожирением в начале наблюдения толерантность к физическим нагрузкам была достоверно хуже ($p=0,013$), чем у мужчин: средний показатель ТШХ 240,0 [177,5;300,0] против 375,0 [300,0; 400,0]. В динамике данная тенденция сохранилась – несмотря на достоверное улучшение показателя ТШХ до 320,0 [275,0; 400,0] ($p=0,046$), он был существенно ниже, чем у мужчин (400,0 [360,6; 440,0], $p=0,036$).

При сравнении результатов лечения в зависимости от наличия либо отсутствия СД оказалось, что средние показатели ФВ, уровня BNP, ТШХ не различались между подгруппами, тогда как в подгруппе с диабетом выше показатели ШОКС (4,0 [2,0; 7,0] против 2,0 [1,0; 4,0], выше средний показатель общей шкалы КЖ (40,0 [20,0; 45,0] против 25,0 [17,5; 46,0], а также выше средние показатели СПШ опросника (18,0 [9,0; 27,0] против 13,0 [7,0; 23,5], однако данные различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Среди пациентов, имевших пароксизмальную ФП в анамнезе, за период наблюдения у 3 (3,8 %) зарегистрированы пароксизмы ФП: у одного на фоне целевого диапазона ЧСС 60-69 в минуту, у двух – 55-59 в минуту. У 6 пациентов (7,5%) впервые была диагностирована пароксизмальная ФП, причем у 4 – при базовой ЧСС 55-59 в минуту, у 2 – ФП на фоне целевого диапазона ЧСС 60-69

уд/мин. Таким образом, пароксизмы ФП всего зарегистрированы у 9 человек (11,3 %), причем подавляющее число пациентов находились в диапазоне низкой базовой ЧСС 55-59 в минуту, что составило 46,2 % от всех больных с данным диапазоном ЧСС ($\chi^2=14,54$, $OR=0,07$ (0,01-0,35), $p=0,001$).

Проведен корреляционный и регрессионный анализ эффективности лечения в подгруппах, принимающих карведилол и бисопролол, для оценки вероятности наступления декомпенсации ХСН. Для создания формулы расчета риска перехода в острое состояние применялся метод бинарной логистической регрессии.

После предварительной обработки данные были нормализованы через соответствующие параметрам максимальные и минимальные значения.

Метрика оценки воздействия лечения описывается формулой

$$effect = \sum_i^n (x_{di} - x_i) * effect_coef_i,$$

где $effect$ – метрика оценки воздействия лечения;

n – количество анализируемых показателей;

$effect_coef_i$ – коэффициент направления улучшения показателя i ;

x_{di} – нормализованное значение показателя i в динамике;

x_i – нормализованное значение показателя i до лечения.

Итоговое значение $effect$ характеризует изменение состояния пациента после воздействия на него: отрицательное значение – состояние ухудшилось, положительное значение – состояние улучшилось. Проверка гипотезы нормальности распределения выборки проведена через критерий Шапиро-Уилка.

Подтверждено, что входные данные подгрупп А и Б имеют нормальное распределение ($\lambda = 0,05$, $p\ value = 0,41$).

Рассчитанный коэффициент корреляции Пирсона метрик групп А и Б равен 0.022, что свидетельствует об отсутствии корреляции, дисперсии в выборках примерно равны ($Da = 0,21$, $Db = 0,29$), то есть выполняются условия применения

t-критерия Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых между собой выборок (эффективность препарата А = 0,70; препарата Б = 0,56). Рассчитанное значение $t_e = 1,801$, уровень значимости p на основе значения $t_e = 0,036$, что свидетельствует о том, что эффективность препаратов А и Б достоверно различается – эффективность препарата А составляет 0,70, что выше эффективности препарата Б (0,56).

Построена модель регрессии для расчета ФВ (Рисунок 7).

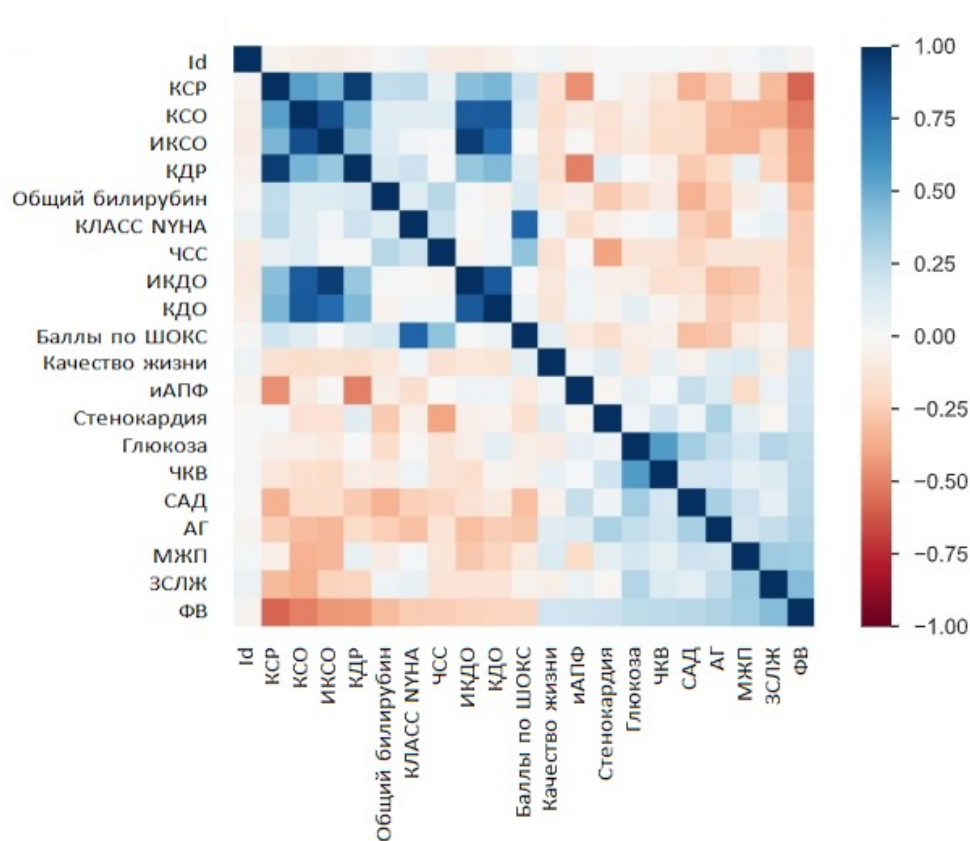


Рисунок 7 – Матрица корреляции для отфильтрованных данных (коэффициент корреляции Пирсона)

Получено уравнение регрессии:

$$\text{ФВ} = \text{КСР} * -0.31 + \text{ИКСО} * -0.56 + \text{ЧСС} * -0.11 + \text{ИКДО} * 0.44 + \text{ЧКВ} * 1.11 + \text{АД} * 1.63 + \text{МЖП} * 0.75 + \text{ЗСЛЖ} * 0.04.$$

Проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Регрессия подтверждена по критерию Фишера ($F = 27,5$; $p < 0,05$).

4.8 Результаты 5-летнего наблюдения за основной группой пациентов и комбинированные конечные точки

Клинически значимых событий (госпитализации, смерть, вызов бригады СМП) среди наблюдаемой выборки за время основного этапа наблюдения (6 месяцев) зафиксировано не было. После окончания данного этапа проводилось динамическое дистанционное наблюдение за пациентами по телефонной связи в виде созвонов с периодичностью 1 раз в квартал. При необходимости и по желанию пациентов проводились очные визиты на базе центра лечения ХСН ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбурга. Стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН за 5-летний период наблюдения получили: 2 и более раза в год – 13 человек (19,6 %), из них 4 человека (30,8%) – в подгруппе А, 9 человек (69,2%) – в подгруппе Б (ОР 0,2; 95% ДИ: 0,04 – 1,04; $\chi^2 = 3,85$, $p < 0,05$); 1 раз в год – 9 человек (13,6%), из них 2 человека (22,2%) – в подгруппе А, 7 человек (77,8%) – в подгруппе Б (ОР 0,08; 95% ДИ: 0,01 – 0,75; $\chi^2 = 5,56$, $p < 0,05$); менее 1 раза в год – 14 человек (21,2%), из них в подгруппе А – 6 человек (42,9%), в подгруппе Б – 8 человек (57,1%) и ни разу за период наблюдения – 31 человек (45,6%), из них в подгруппе А - 17 человек (54,8%), в подгруппе Б - 14 человек (45,2%).

За 5-летний период наблюдения всего умер 31 человек (38,8 %), средний возраст $67,8 \pm 1,2$ года, из них в подгруппе А – 11 человек (35,5 %, средний возраст- $69,7 \pm 1,6$ года), в подгруппе Б – 20 человек (64,5 %, средний возраст- $64,8 \pm 2,4$ года), $\chi^2=4,27$, ОР=0,38 (0,15-0,96), $p=0,043$.

При этом исходно 10 человек относились ко II ФК (32,3 %), 21 человек (67,7 %) относились к III ФК ХСН.

За первый год наблюдения умерло 12 человек (36,4 %, средний возраст- $67,3 \pm 2,3$ года). Из них 1 человек (8,3 %) - от внесердечных причин, у остальных

причиной смерти была сердечно-сосудистая патология и ее осложнения. 4 человека (33,3 %) имели коморбидную патологию в виде СД II типа, 1 человек (8,3 %) - ХОБЛ. Из умерших в течение первого года наблюдения 5 человек (41,7 %, $71,0 \pm 2,2$ года) – в подгруппе А, 7 человек (58,3 %, средний возраст – $63,5 \pm 3,4$ года) находились в подгруппе Б. Из умерших в течение первого года наблюдения не было пациентов с реваскуляризацией миокарда в анамнезе. Обращает внимание, что среди данной когорты пациентов исходно фиксировались нецелевые значения ЧСС: 70,0 [67,0; 79,0], и тенденция к более низким значениям АД: среднее значение САД 118,0 [110,8; 123,0] мм рт.ст., ДАД – 70,0 [65,0; 73,0]. Средний показатель дистанции 6-минутной ходьбы в подгруппе составил 200,0 [100,0; 370,0] метров, что соответствует III ФК ХСН, средний счет баллов ШОКС – 6,0 [4,0; 9,5]. Также в данной когорте исходно регистрировались высокие значения BNP – $808,6 \pm 106,9$ пг/мл. Исходный средний показатель ФВ составил 30,0 [26,3; 34,0].

За последующие 4 года умерло 19 человек (23,8 %, средний возраст $68,2 \pm 1,8$ года), 6 человек – из подгруппы А (31,6 %, средний возраст $69,2 \pm 3,5$ года), 13 человек (68,4 %, средний возраст – $66,2 \pm 2,2$ года) – из подгруппы Б ($\chi^2 = 5,16$, OR=0,21 (0,05–0,84), $p=0,048$).

В данной когорте причиной смерти у 8 пациентов (42,1 %) послужили внесердечные причины, у остальных – ХСН, причем у 16 ранее не была произведена реваскуляризация миокарда.

Из оставшихся в живых пациентов (49 человек, 61,3 %) комплаентными являются 34 человека (69,4 %), из них в подгруппе А – 19 человек (55,9 %), в подгруппе Б – 15 человек (44,1 %); частично комплаентными остаются 15 человек (30,6 %), из них в подгруппе А – 9 человек (60,0 %), в подгруппе Б – 6 человек (40,0 %).

Таблица 4.11 – Динамика показателей на фоне изолированного приема ББ и при добавлении ивабрадина

Показатель	ББ, n=51		ББ+ивабрадин, n=29		Достоверность различий		
	До лечения (1)	После лечения (2)	До лечения (3)	После лечения (4)	p _{1,2}	p _{3,4}	p _{2,4}
ШОКС, баллы	4,0 [4,0; 6,0]	2,0 [1,0; 4,0]	4,0 [3,0; 7,8]	3,0 [1,0; 7,0]	<0,00001	0,009	0,515
САД, мм рт.ст.	140 [134,0; 146,0]	123,0 [120,0; 128,0]	120,0 [115,0; 124,0]	120,0 [115,5; 122,5]	<0,00001	0,912	0,009
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [77,0; 83,0]	75,0 [72,0; 80,0]	73,0 [70,0; 80,0]	72,0 [70,0; 77,0]	<0,00001	0,429	0,045
ТШХ, м	360,0 [245,0; 390,0]	400,0 [300,0; 450,0]	295,0 [185,0; 352,5]	390,0 [250,0; 425,0]	0,025	0,025	0,246
BNP, пг/мл	559,9±54,7	290,6±29,2	551,4±74,1	436,0±84,5	0,048	0,230	0,603
Креатинин, мкмоль/л	88,1±3,6	87,7±3,8	93,0±3,3	94,6±4,3	0,976	0,764	0,226
Калий, мкмоль/л	4,5±0,1	4,5±0,1	4,6±0,1	4,5±0,1	0,013	0,001	0,429
КЖ, общий счет баллов	33,0 [21,8; 50,5]	30,0 [18,0; 45,0]	39,0 [21,5; 53,5]	24,0 [13,5; 51,0]	0,214	0,177	0,888
КЖ, баллы по физической шкале	17,0 [11,8; 23,3]	13,0 [10,0; 17,0]	20,0 [12,5; 25,0]	15,0 [6,5; 21,5]	0,008	0,083	0,703
КЖ, баллы по социально- психологической шкале	16,5 [8,0; 27,0]	14,0 [9,0; 22,0]	21,0 [8,5; 28,5]	13,0 [5,5; 26,5]	0,429	0,389	0,888
Приверженность лечению	3,0 [1,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [0,5; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,00028	0,00056	0,833

4.9 Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение № 1

Женщина С., 63 года, обратилась на консультативный прием к врачу-кардиологу на базе кафедры госпитальной терапии Уральского государственного медицинского университета в ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7».

Жалобы на момент осмотра на слабость, головокружение, одышку инспираторного характера при минимальных физических нагрузках в течение последнего месяца.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 15 лет, когда впервые отметила повышение артериального давления до 150/90 мм рт ст. Обращалась к терапевту и кардиологу по месту жительства, диагностирована гипертоническая болезнь, назначалась гипотензивная терапия. Принимала рекомендованную терапию (лозартан 50 мг 2 раза в сутки) без достижения целевого уровня артериального давления. В 2007 году перенесла инфаркт миокарда по нижне-боковой стенке левого желудочка без предшествующей клиники стенокардии, в 2012 году перенесла инфаркт миокарда по передне-боковой стенке левого желудочка, проведено ЧКВ и стентирование инфаркт-зависимой артерии. В течение последних 8 лет впервые отметила появление одышки инспираторного характера сначала при интенсивных, а затем при обычных физических нагрузках. Постоянно принимала бисопролол 2,5 мг в сутки, лозартан 50 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг в сутки, ацетилсалициловую кислоту 100 мг в сутки, розувастатин 10 мг в сутки. В течение последних нескольких месяцев отметила снижение толерантности к физическим нагрузкам из-за усиления одышки, в связи с чем обратилась на консультативный прием в «Центральную городскую больницу №7» в сентябре 2019 года.

Дополнительный расспрос: без особенностей.

Анамнез жизни: родилась в г. Свердловск, в полной семье, проживает в г. Екатеринбург. Образование высшее экономическое, в настоящий момент пенсионер, не работает. Не курит. Проживает в благоустроенной квартире,

питание 3-4 раза в сутки домашней пищей. Гепатиты, ВИЧ, ЗППП отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Травм, гемотрансфузий, операций в анамнезе не было. Донорство крови отрицает. Наследственность по ССЗ отягощена: у отца была гипертоническая болезнь, ОНМК в 66 лет. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, компенсация.

Данные объективного исследования: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Пастозность стоп и голеней до средней трети. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ИМТ=31,25 кг/м². Щитовидная железа не увеличена. Суставы не изменены. Грудная клетка правильной формы. В легких везикулярное дыхание, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы отсутствуют, ЧСС 82 уд/мин. АД 138/75 мм рт. ст. Пульс 82 в минуту, ритмичный, наполнение и напряжение пульса ослаблено. Язык влажный, чистый. Зев чистый. Живот правильной формы, при поверхностной ориентировочной пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову (1) 11 x 10 x 9 см, нижний край пальпаторно не определяется. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК: гемоглобин (138 г/л) и другие показатели в пределах референсных значений, ОАМ без отклонений. Исследование крови на антитела к ВИЧ, anti-HCV – отрицательно, anti-HBs – отрицательно. Биохимический анализ крови: общий холестерин – 5,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, ТГ – 1,8 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, мочевины – 7,92 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л, СКД-ЕПІ 49 мл/мин/1,73 м², глюкоза – 6,2 ммоль/л, билирубин общий – 8,0 мкмоль/л, АЛТ – 15,7 Ед/л, АСТ – 11,8 Ед/л. Уровень BNP – 335 пг/мл.

ЭХО-КГ: КСР 42 мм, КДР 55 мм, КСО 78 мл, КДО 121 мл, толщина задней стенки ЛЖ – 8 мм, толщина межжелудочковой перегородки – 10 мм, объем левого предсердия – 71 мл, ММЛЖ – 173 грамм, ИММ – 96 г/м², ИКСО – 88 мл/м², ИКДО – 67 мл/м², ФВ Simpson – 33%, отношение пиковой скорости

раннедиастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости расслабления миокарда в фазу раннего наполнения ЛЖ (Е/А) – 1,9 усл. Ед., систолическое давление в легочной артерии – 40 мм рт.ст., гипокинезия ниже-базального сегмента и передне-боковой, верхушечной области левого желудочка. ЭКГ – ритм синусовый, с частотой 80 в минуту. ЭОС отклонена влево. QRS – 0,10 сек. Рубцовые изменения нижней, передне-боковой и верхушечной области ЛЖ. Дистанция ТШХ – 300 метров. Оценка по ШОКС – 4 балла. Общий счет баллов по опроснику MLHFQ – 25 баллов: баллы по физической шкале – 17, по социально-психологической шкале – 8. Оценка приверженности лечению по опроснику Мориски-Грина – 1 балл (не привержена к лечению).

Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2007 г. – по ниже-боковой стенке ЛЖ, 2012 г. – по передне-боковой области ЛЖ). ХСН I, III ФК (NYHA) со сниженной ФВ ЛЖ. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, контролируемое течение. Дислипидемия II Б по Фредриксону. Ожирение I степени (ИМТ 31,25 кг/м²).

Пациентка рандомизирована в подгруппу А, назначена следующая схема терапии: периндоприл 2,5 мг 1 раз в сутки, карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки, торасемид 5 мг 1 раз в сутки, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки, дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки, АСК 100 мг в сутки, розувастатин 20 мг в сутки.

Через 2 недели на визите проконтролированы средние цифры АД и ЧСС: уровень АД – 122/68 мм рт.ст., средняя ЧСС – 76 ударов в минуту. Пациентка отмечала НЯ в виде признаков ортостатической гипотонии (головокружение при вставании, потемнение в глазах), слабость. В связи ограничением возможности дальнейшего увеличения дозы карведилола к терапии был добавлен ивабрадин в дозировке 5 мг 2 раза в сутки.

На визите 3 (через 1 месяц) средний уровень АД составил 124/73 мм рт.ст., средняя ЧСС – 64 удара в минуту, проявления ортостатической гипотонии регрессировали. Через 3 месяца среднее АД у данной пациентки составило 121/68 мм рт.ст., средняя ЧСС – 70 ударов в минуту. Отеков нет. Доза ивабрадина была увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки, дозировки других препаратов не изменялись.

На заключительном визите через 6 месяцев пациентка отметила улучшение самочувствия в виде уменьшения выраженности одышки и улучшения переносимости нагрузок. НЯ на фоне проводимой терапии на данном этапе зафиксировано не было. Комплаентность по результатам опросника Мориски-Грина улучшилась и была на максимальном уровне (4 балла опросника). Результаты оценки клинического состояния по ШОКС – зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения количества баллов с 4 до 1. Физикальное обследование без отрицательной динамики. Средний уровень АД составил 123/72 мм рт.ст., средняя ЧСС – 65 ударов в минуту. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК, ОАМ в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови: уровень ОХС снизился до 5,4 ммоль/л, ЛПНП – до 1,5 ммоль/л, ТГ – до 1,6 ммоль/л, уровень мочевины снизился с 7,92 до 7,4 мкмоль/л, уровень креатинина и калия сыворотки крови значимо не изменился, СКФ повысилась до 53 мл/мин/1,73 м².

ЭХО-КГ: отмечается положительная динамика в виде улучшения структурно - функциональных параметров как левого желудочка: уменьшение КСР с 42 до 30 мм, КДР – с 55 до 47 мм, КСО – с 78 до 70 мл, КДО – со 121 до 113 мл, так и левого предсердия в виде уменьшения объема левого предсердия с 71 до 66 мл, увеличение ФВ ЛЖ с 33 до 42%, а также уменьшение выраженности диастолической дисфункции ЛЖ в виде уменьшения соотношения Е/А с 1,9 до 0,5 усл. Ед., снижение систолического давления в легочной артерии с 40 до 30 мм рт.ст. ЭКГ – без существенной динамики.

Также отмечено увеличение толерантности к ФН по результатам ТШХ с 300 до 400 метров.

Клиническое наблюдение № 2

Женщина Н., 70 лет, обратилась на консультативный прием к врачу-кардиологу на базе кафедры госпитальной терапии УГМУ в ГБУЗ СО «ЦГБ №7».

Жалобы на момент осмотра на давящие боли за грудиной без иррадиации при обычных физических нагрузках (ходьба в гору, подъем по лестнице на 2-ой

этаж), а также на одышку инспираторного характера при ходьбе до 150 метров в течение последнего месяца.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 13 лет, когда впервые отметила повышение артериального давления до 165/95 мм рт ст. Обращалась к терапевту и кардиологу по месту жительства, диагностирована гипертоническая болезнь, назначалась гипотензивная терапия (эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, гипотиазид 12,5 мг утром). Принимала рекомендованные препараты без достижения целевого уровня артериального давления. С 2013 года появилась клиника стенокардии напряжения I ФК, но пациентка не обращалась к врачу. В 2014 году перенесла инфаркт миокарда по нижней стенке левого желудочка. Получала консервативную терапию, ЧКВ не проводилось. Постоянно принимала эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, гипотиазид 12,5 мг утром, метопролола тартрат 50 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг в сутки, АСК 100 мг в сутки, аторвастатин 40 мг в сутки. Нитроспрей принимала по требованию. В течение последних 10 лет впервые отметила появление и постепенное нарастание одышки инспираторного характера при физических нагрузках. В течение последнего месяца отметила снижение толерантности к физическим нагрузкам из-за усиления одышки, в связи с чем обратилась на консультативный прием в «Центральную городскую больницу №7» в августе 2019 года.

Дополнительный расспрос: без особенностей.

Анамнез жизни: родилась в г. Свердловск, в полной семье, проживает в г. Екатеринбург. Образование высшее педагогическое, в настоящий момент пенсионер, не работает. Не курит, проживает в благоустроенной квартире, питание 3-4 раза в сутки домашней пищей. Гепатиты, ВИЧ, ЗППП отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Травм, гемотрансфузий, операций в анамнезе не было. Донорство крови отрицает. Наследственность по ССЗ отягощена: у отца была гипертоническая болезнь, перенес инфаркт миокарда в 68 лет, у мамы ГБ, ОНМК в 76 лет. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, компенсация.

Данные объективного исследования: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ИМТ=29,1 кг/м². Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка правильной формы. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в задне-нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы отсутствуют, ЧСС 80 уд/мин. АД 148/84 мм рт.ст. Пульс 80 в минуту, ритмичный, наполнение и напряжение пульса в норме. Язык влажный, чистый. Зев чистый. Живот правильной формы, при поверхностной ориентировочной пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову (1) 11 x 10 x 9 см, нижний край пальпаторно не определяется. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК: гемоглобин (122 г/л), другие показатели в пределах референсных значений, ОАМ без отклонений. Исследование крови на антитела к ВИЧ, anti-HCV – отрицательно, anti-HBs – отрицательно. Биохимический анализ крови: общий холестерин – 3,8 ммоль/л, ЛПНП – 1,7 ммоль/л, ТГ – 1,5 ммоль/л, ЛПВП – 0,9 ммоль/л, мочевины – 8,6 ммоль/л, креатинин – 87 мкмоль/л, СКД-ЕРІ 55 мл/мин/1,73 м², глюкоза – 6,3 ммоль/л, билирубин общий – 7,5 мкмоль/л, АЛТ – 22,0 Ед/л, АСТ – 24,3 Ед/л. Уровень BNP – 1070 пг/мл.

ЭХО-КГ: КСР 41 мм, КДР 54 мм, КСО 71 мл, КДО 141 мл, толщина задней стенки ЛЖ – 12 мм, толщина межжелудочковой перегородки – 12 мм, объем левого предсердия – 94 мл, ММЛЖ – 264 грамм, ИММ – 153 г/м², ИКСО – 88 мл/м², ИКДО – 67 мл/м², ФВ Simpson – 39%, отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости расслабления миокарда в фазу раннего наполнения ЛЖ (Е/А) – 1,6 усл. Ед., систолическое давление в легочной артерии – 39 мм рт.ст., гипо-акинезия нижней и нижне-перегородочной области левого желудочка. ЭКГ – ритм синусовый, с частотой 78 в минуту. ЭОС отклонена влево. QRS – 0,11 сек.

Дистанция ТШХ – 200 метров. Оценка по ШОКС – 5 баллов.

Общий счет баллов по опроснику MLHFQ – 55 баллов: баллы по физической шкале – 37, по социально-психологической шкале – 18. Оценка приверженности к лечению по опроснику Мориски-Грина – 3 балла (привержена лечению).

Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2014 г. – по нижней стенке ЛЖ). ХСН I, III ФК (NYHA) со сниженной ФВ ЛЖ. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, неконтролируемое течение. Сахарный диабет 2 типа. Избыточная масса тела (ИМТ 29,1 кг/м²).

Пациентка рандомизирована в подгруппу Б, назначена следующая схема терапии: периндоприл 10 мг 1 раз в сутки, бисопролол 5 мг 1 раз в сутки, торасемид 5 мг 1 раз в сутки, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки, дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки, АСК 100 мг в сутки, аторвастатин 40 мг в сутки.

Через 2 недели на визите проконтролированы средние цифры АД и ЧСС: уровень АД – 132/74 мм рт. ст., средняя ЧСС – 65 ударов в минуту. Дозировка бисопролола была увеличена до 7,5 мг 1 раз в сутки. На визите 3 (через 1 месяц) средний уровень АД составил 130/80 мм рт. ст., средняя ЧСС – 61 удар в минуту, НЯ зафиксировано не было. Произведено дальнейшее увеличение дозировки бисопролола до 10 мг 1 раз в сутки. Через 3 месяца среднее АД у данной пациентки составило 128/74 мм рт. ст., средняя ЧСС – 58 ударов в минуту. Коррекции пульсурежающей терапии на данном этапе не производилось.

На заключительном визите через 6 месяцев пациентка не отметила улучшения самочувствия, сохранялась клиника стенокардии напряжения и одышка инспираторного характера при физических нагрузках (ходьба до 150 метров). Также пациентка отмечала НЯ в виде усиления общей слабости и появления головокружения. Комплаентность по результатам опросника Мориски-Грина у данной пациентки оставалась высокой. Результаты оценки клинического состояния по ШОКС – зафиксирована отрицательная динамика в виде увеличения количества баллов с 5 до 8. Физикальное обследование без особенностей. Средний уровень АД составил 120/70 мм рт.ст., средняя ЧСС – 57 ударов в

минуту. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: ОАК, ОАМ в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови: уровень мочевины, креатинина и калия сыворотки крови значимо не изменился, показатели липидного профиля остались на целевых значениях. Уровень BNP снизился с 1070 до 640 пг/мл. ЭХО-КГ: не зафиксировано значимой положительной динамики, изменения ФВ ЛЖ (39→38%). Толерантность к ФН изменилась незначительно – по результатам ТШХ с 200 до 250 метров. Отмечено снижение общего счета баллов по опроснику MLHFQ с 55 до 47 баллов, баллов по физической шкале – с 17 до 13, по социально-психологической шкале – с 38 до 34. Таким образом, данные клинические случаи наглядно демонстрируют явную положительную клиническую и лабораторно-инструментальную динамику на фоне достижения целевой ЧСС в диапазоне 60-69 ударов в минуту. Дальнейшее снижение ЧСС менее 60 в мин. не приводит к улучшению клинικο-функционального состояния пациента.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2020 года национальные Клинические рекомендации по ХСН диктуют необходимость проведения квадротерапии ХСНнФВ ЛЖ. Однако, согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, терапия ХСН в РФ в реальной клинической практике далека от совершенства. Так, по данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН частота назначения даже трехкомпонентной терапии в РФ в 2022 году составила 44,3%, а в 2023 году – 46,2%, четырехкомпонентной терапии – 11,8% в 2022 году и 24,1% – в 2023 году [61]. Также помимо оптимизации схем терапии ХСН немаловажным является и аспект тщательного врачебного мониторинга. Так, результаты недавно проведенного пятилетнего амбулаторного наблюдения пациентов с сердечной недостаточностью в специализированном центре лечения ХСН продемонстрировали важность динамического наблюдения пациентов: общая и СС смертность была значительно ниже у пациентов, наблюдавшихся в центре лечения ХСН, нежели у посещавших ЛПУ по месту жительства (32,3% против 53,5%, $p<0,001$) [62].

При проведении нашего исследования стратегия оптимизации терапии больных ХСНнФВ ишемической этиологии в сочетании с тщательным динамическим наблюдением позволила добиться достоверного улучшения клинического состояния (уменьшение счета баллов по ШОКС с 4,5 [3,0; 7,0] до 4,0 [3,0; 4,0], $p<0,00001$), увеличения толерантности к физическим нагрузкам (прирост дистанции ТШХ с 350,0 [240,0; 400,0] до 400,0 [275,0; 440,0] метров, $p=0,003$), улучшения диастолической функции ЛЖ (уменьшение отношения Е/А), а также значимого улучшения КЖ за счет физической составляющей (снижение среднего показателя общего счета баллов шкалы с 33,0 [21,0; 52,0] до 29,5 [18,0; 45,8], $p=0,042$, при этом баллы по ФШ КЖ (18,0 [12,0; 24,0] → 13,0 [8,3; 20,0], $p=0,002$) и улучшения приверженности лечению (3,0 [1,0; 4,0] → 4,0 [3,0; 4,0] баллов ($p<0,00001$)).

Улучшенная ФВ ЛЖ диагностируется при наличии трех таких критериев, как исходный показатель ФВ 40 и менее %, прирост ФВ в динамике на 10 и

более % и итоговый показатель ФВ более 40% [75]. По разным наблюдениям, улучшение ФВ может наблюдаться у 30-40% пациентов, а факторы, способствующие улучшению ФВ, остаются неясными [202, 119].

В нашем исследовании ни у одного пациента не произошло увеличения ФВ на 10 и более %. Тем не менее, нами была выделена группа пациентов, продемонстрировавших наиболее выраженную положительную динамику ФВ (прирост 5-9%) на фоне терапии, которую составили 18 пациентов (22,5%) основной группы (13 мужчин, 5 женщин, средний возраст – $66,4 \pm 1,9$ лет), из них 13 человек из группы принимавших карведилол, 5 – бисопролол. Медиана ЧСС в данной группе составила 66,5 [62,0; 69,0] ударов в минуту. В последние годы когорта пациентов с улучшенной ФВ активно изучается. Так, согласно исследованию Zhang и соавт. (2021), улучшение ФВ ассоциируется с более благоприятными клиническими исходами по сравнению с пациентами без улучшения ФВ (более высокий риск общей смертности (ОР) 2,30, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,49-3,56, $P = 0,000$) и повторной госпитализации (ОР 1,85, 95% ДИ 1,45-2,36, $P = 0,000$) [112]. По данным Tanabe и соавт. (2019), улучшение ФВ сопровождается улучшением КЖ, снижением показателей повторной госпитализации и смертности. Тем не менее, смертность и заболеваемость у пациентов с улучшенной ФВ остаются выше, чем в нормальной популяции [253]. Согласно данным Park и соавт. (2019), положительными предикторами улучшения ФВ являлись более молодой возраст, женский пол, вновь диагностированная ХСН, гипертензия, фибрилляция предсердий и использование ББ, тогда как сахарный диабет и ИБС были негативными предикторами в отношении улучшения фракции выброса. По данным этого 4-летнего наблюдения пациенты с ХСН и улучшенной ФВ показали более низкую смертность, а среди компонентов терапии только ББ вызвали снижение риска смерти от всех причин (ОР: 0,59; 95% ДИ, 0,40-0,87; $P=0,007$) [113]. Takada T. и соавт. выделили такой отрицательный предиктор улучшения ФВ, как значения $KSP \geq 55$ мм [202].

Данные Zamora E. и соавт. (2022) иллюстрируют отсутствие различий в КЖ между пациентами с улучшением ФВ и без, что дает основание предположить, что на восприятие качества жизни оказывают влияние и другие факторы, помимо ФВ [232]. Достоверное улучшение КЖ в нашем исследовании произошло у всех больных, независимо от динамики ФВ. Однако достоверно лучшие средние параметры физической составляющей КЖ наблюдались у пациентов с улучшением ФВ на фоне терапии ($p=0,036$).

Примечательно, что у всех наших пациентов с улучшением ФВ достигнутая ЧСС находилась в диапазоне 60-69 ударов в минуту, что свидетельствует о том, что достижение целевого уровня ЧСС ассоциировано с ростом ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 7,62$, $p=0,005$). Ряд исследований ББ также подтверждает взаимосвязь достижения диапазона ЧСС, аналогичного определенному в данном исследовании, и прироста ФВ. Так, в исследовании Б Е З Е (применение БЕталока ЗОК у больных хронической сердечной недостаточностью в повседневной врачебной практикЕ, 2007) снижение ЧСС с 81,7 до 67,9 уд./мин. сопровождалось приростом ФВЛЖ в среднем на 2,7% [44]. В исследовании АРХИМЕД с карведилолом снижение ЧСС –17,6 уд./мин. сопровождалось ростом ФВЛЖ на 4,1% [Доложено на: конгрессе Человек и Лекарство 18/04/2007; конгрессе ВНОК (РКО) 10/10/2007; конгрессе ОССН 07/12/2006]. Наконец, в исследовании КОРВЕТ при приеме ивабрадина и снижении ЧСС до $63,7 \pm 6,8$ уд./мин. происходило увеличение ФВ на 5,3% [доложено на конгрессе Человек и Лекарство 14/04/2013; конгрессе ОССН 09/12/2016].

Вызывая значительные ограничения многих аспектов жизни, ХСН оказывает выраженное негативное влияние на КЖ пациентов [11, 12, 268]. Тем не менее, КЖ может значительно различаться среди пациентов с ХСН. Так, имеются данные о худшем КЖ у женщин по сравнению с мужчинами, а также у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с пациентами с ХСНнФВ и ХСНунФВ [129, 247]. При проведении нашего исследования также оказалось, что при наличии ожирения все показатели КЖ исходно и в динамике были достоверно хуже у женщин.

С 2019 года в РФ проводится федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», позволивший улучшить выживаемость пациентов после ИМ ($p < 0,0001$) за счет увеличения доли ЧКВ, поэтому в дальнейшем ожидается увеличение доли пациентов с ХСН, имеющих в анамнезе ИМ [80]. Нами был проведен анализ показателей пациентов основной группы в зависимости от наличия ЧКВ в анамнезе. Реваскуляризация миокарда в анамнезе была проведена 38 пациентам, средний возраст $65,1 \pm 2,5$ года, из них 27 мужчин (71,1 %), 11 женщин (28,9%). В начале наблюдения достоверных различий по изучаемым параметрам между пациентами с ЧКВ и без ЧКВ не было. В динамике лечения оказалось, что пациенты с ЧКВ имеют достоверно более низкие средние значения уровня BNP ($192,2 \pm 16,3$ пг/мл против $446,8 \pm 53,3$ пг/мл, $p = 0,024$), более высокую толерантность к физическим нагрузкам по результатам ТШХ ($400,0 [400,0; 465,0]$ метров против $360,0 [245,0; 440,0]$, $p = 0,046$), а также лучшие параметры КЖ (КЖобщ в подгруппе с ЧКВ $19,0 [15,0; 46,0]$ баллов против $30,0 [20,0; 46,0]$, $p = 0,238$; КЖ ФШ $9,5 [6,0; 14,3]$ баллов в подгруппе с ЧКВ против $14,0 [9,0; 20,0]$ баллов в подгруппе без анамнеза ЧКВ, $p = 0,040$; КЖ СПШ $9,5 [7,0; 28,5]$ баллов в подгруппе с ЧКВ против $15,0 [8,0; 24,5]$ баллов в подгруппе без ЧКВ, $p = 0,477$).

Согласно данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН длительность СД в анамнезе является агрессивным показателем для формирования ХСН, и осложненный СД быстро формирует тяжелую ХСН, аналогично ИМ в анамнезе [80]. В нашем исследовании мы не получили достоверных результатов по влиянию СД на течение ХСН, что, вероятно, связано с небольшим количеством таких больных в группе и с невключением пациентов с тяжелыми формами заболевания.

ББ являются одной из составляющих современной четырехкомпонентной терапии ХСН и должны назначаться всем больным ХСН II-IV ФК по NYHA при отсутствии противопоказаний [213, 222, 228, 229, 230, 264, 267]. Доказан эффект на снижение риска смертности при ХСН для четырех ББ, влияющих на разные типы рецепторов и имеющих различную способность к вазодилатации:

бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения, небиволол [75, 239, 224, 225, 226, 227, 215, 212, 190, 211]

По данным АСС/АНА (2022), данные ББ не только оказывают влияние на снижение смертности у пациентов с ХСН, но и улучшают КЖ в данной когорте [89]. Зачастую в реальности решение врача о выборе конкретного ББ (из списка рекомендованных при ХСН) принимается с учетом личных предпочтений и собственного опыта, а не исходя из данных имеющихся исследований. Так, по данным Taborsky и соавт. (2020), в Чехии чаще всего назначается метопролол, в последние годы большее распространение получили бисопролол и небиволол по сравнению с карведилолом из-за личных предпочтений врачей [106].

Одной из задач нашего исследования было сравнение влияния бисопролола и карведилола на достижение целевого диапазона ЧСС и исходы у больных с ХСНнФВ в динамике лечения. В результате в подгруппе принимавших карведилол нами отмечено достоверное ($p=0,003$) улучшение переносимости физических нагрузок, достоверное ($p=0,003$) улучшение среднего показателя клинического статуса пациентов по ШОКС и улучшение КЖ за счет статистически значимого уменьшения среднего показателя физической составляющей шкалы ($p=0,013$). В подгруппе принимавших бисопролол при этом нами также отмечено значимое ($p=0,00032$) уменьшение среднего счета баллов по ШОКС, однако не произошло увеличения толерантности к физическим нагрузкам на фоне терапии – средний показатель ТШХ не изменился. Существенных изменений КЖ на фоне приема бисопролола также не произошло, отмечена только тенденция к улучшению физической составляющей шкалы ($p>0,05$), различий же в социально-психологическом функционировании пациентов при самооценке качества жизни между группами карведилола и бисопролола не зафиксировано. Продемонстрированные преимущества карведилола можно объяснить его дополнительными свойствами вазодилатанта и антиоксиданта. В научной литературе имеются аналогичные данные. Так, при сравнении репрезентативных выборок основных исследований данных ББ – USCP (карведилол) и CIBIS II (бисопролол) степень снижения смертности в

исследовании USCP оказалась почти в два раза выше, чем в исследовании CIBIS II [258, 255]. Rain и соавт. (2015) также отметили лучшее влияние карведилола на прогноз выживаемости при ХСН, что авторы связывают с дополнительными плейотропными эффектами карведилола, которые до сих пор не до конца изучены [234].

По данным Tsutsui и соавт. (2019), клиническая эффективность и безопасность бисопролола и карведилола не различаются, также не выявлено различий между ними в переносимости целевых дозировок, тогда как имеет место большее снижение ЧСС при использовании бисопролола и уровня BNP в плазме при использовании карведилола [265]. Нами не получено различий по степени снижения ЧСС и выраженности снижения среднего уровня BNP между бисопрололом и карведилолом. Схожие данные получены и Choi с соавт. (2019): эффективность бисопролола и карведилола в терапии ХСНнФВ сопоставимы. [262]. Нами отмечены гендерные различия КЖ при ожирении: все показатели КЖ исходно и в динамике были достоверно хуже у женщин ($p=0,00058$). Это согласуется с данными литературы о том, что оптимальное медикаментозное лечение и показатели КЖ при ХСНнФВ чаще достигаются у мужчин [221].

И бисопролол, и карведилол в одинаковой мере влияли на достижение целевого диапазона ЧСС в нашем исследовании. Однако вероятность декомпенсации ХСН при терапии карведилолом ниже, нежели при терапии бисопрололом (эффективность препарата А (0,70) выше эффективности препарата Б (0,56), $p<0,05$). Это подтверждается и данными, полученными в результате 5-летнего наблюдения исследуемой выборки. Так, стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН чаще 1 раза в год получали 13 человек (19,6 %), из них 4 человека (30,8%) - в подгруппе карведилола, 9 человек (69,2%) - в подгруппе бисопролола ($\chi^2 = 3,85$, $p<0,05$), 1 раз в год на стационарном лечении находились 9 человек (13,6%), из них 2 человека (22,2%) - в подгруппе А, 7 человек (77,8%) - в подгруппе Б ($\chi^2 = 5,56$, $p<0,05$). Полученные нами результаты согласуются с рядом исследований, продемонстрировавших преимущество карведилола при ХСН [58, 118].

Более высокие дозы ББ ассоциированы с лучшими клиническими исходами у пациентов с ХСН, поэтому необходимо обеспечивать адекватную титрацию терапии до их максимальной/ максимально переносимой дозы [171, 242]. Ограничения в достижении целевых доз ББ связаны с развитием симптомной гипотонии и появлением почечной дисфункции [131]. Это так называемые вновь открытые негативные реакции при приеме ББ, такие как риск острого повреждения почек при использовании бисопролола и возможность развития синдрома BRASH (брадикардия, почечная недостаточность, блокада AV узла, шок и гиперкалиемия) при использовании метопролола и карведилола [238]. Однако при проведении нашего исследования подобных негативных эффектов лечения зафиксировано не было – оптимизация терапии не сопровождалась усугублением почечной дисфункции в наблюдаемой выборке пациентов.

В литературе остается спорным вопрос о темпах титрования доз ББ [218, 77]. Нами показано, что титрование ББ должно быть медленным, с увеличением дозировки не чаще, чем раз в 2 недели, для нивелирования отрицательного инотропного действия ББ. Так, и по данным И.И. Шапошника (2015), лечение ББ при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической дозы, с последующим медленным, не чаще 1 раза в 2 недели, а при чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц, титрованием, до достижения оптимальной дозы на фоне урежения ЧСС менее 70 уд./мин. [77]. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижение риска смерти больных с ХСН [146]. При этом, при снижении ЧСС на фоне увеличения доз ББ наблюдается снижение смертности или госпитализации из-за сердечной недостаточности [245]. Тактика медленного титрования доз ББ и комбинация ББ и ивабрадина при ограничениях в увеличении доз ББ в нашем исследовании позволила избежать развития СНЯ и в целом значительно снизить долю развившихся на начальных этапах исследования НЯ. Так, к визиту 3 (через 1 месяц от начала исследования) НЯ в виде ортостатической гипотонии выявлены лишь у 4 человек (5 %), у всех при этом – на фоне урежения ЧСС менее 60 в минуту. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования АРХИМЕД с карведилолом (2006), в

котором терапия оказалось высоко эффективной и хорошо переносимой [Доложено на: конгрессе Человек и Лекарство 18/04/2007; конгрессе ВНОК (РКО) 10/10/2007; конгрессе ОССН 07/12/2006].

Эффект ББ является дозозависимым, поэтому снижение дозировки ББ при развитии НЯ в прогностическом аспекте может оказать негативный эффект. Отмена ББ может быть ассоциирована с увеличением смертности в краткосрочной перспективе [104]. При этом важно отметить, что несмотря на то, что на визите 2 мы не делали «шаг назад» в терапии ББ, средний уровень ДАД не только не снизился, но даже увеличился, что соотносится с описанными в литературе данными о том, что отрицательный инотропный эффект ББ проявляется только в первые недели их приема, после чего сердечный выброс начинает расти [77]. Так, ряд исследований подтвердили, что на начальном этапе приема ББ действительно незначительно снижают сердечный выброс. Однако данный эффект в свою очередь снижает потребность миокарда в кислороде, что позволяет уменьшить повреждение миокарда и улучшить его диастолическую релаксацию. Как следствие улучшается сократимость миокарда и растет сердечный выброс. Этим объясняется на первый взгляд парадоксальный рост ФВ при лечении ХСН ББ, что образно называли «миокардиальной разгрузкой» [39]. К 4 визиту (через 3 месяца от начала исследования) у всех пациентов основной группы была достигнута базовая ЧСС менее 70 в минуту. НЯ регистрировались только при снижении ЧСС менее 60 ударов в минуту (у 15 человек – 18,8%) и сопровождались не только симптомами вазодилатации, но и усилением симптомов ХСН (нарастание одышки), что не позволило нам интенсифицировать пульсурежающую терапию в данной когорте больных. К заключительному визиту (через 6 месяцев), несмотря на проводимую интенсивную пульсурежающую терапию, у части пациентов на фоне более низких значений САД и ДАД базовая ЧСС оказалась выше 70 в мин. Этот феномен можно объяснить своеобразной компенсацией ССС, направленной на поддержание кровоснабжения органов и тканей [217].

Пациенты распределились в 4 подгруппы в зависимости от достигнутой ЧСС. Оказалось, что в подгруппах с ЧСС 60–64 и 65–69 уд./мин. нежелательные явления встречаются реже (9 (16,9 %) человек), нежели в подгруппах 1 (ниже 60 уд./мин.) и 4 (выше 70 уд./мин.) (27 (25,9 %) человек), ОР 2; 95% ДИ: 0,8 – 4,7, $p < 0,05$. Таким образом, нам удалось определить оптимальный диапазон ЧСС, в рамках которого отмечается минимальное количество нежелательных явлений. Кроме этого, достижение целевого диапазона ЧСС в нашем исследовании ассоциировалось с меньшей частотой развития ФП. Так, из всех зарегистрированных на протяжении исследования пароксизмов ФП только 33,3 % зафиксированы у пациентов с базовой ЧСС 60-69 в минуту ($\chi^2=14,54$, ОР=0,07 (0,01-0,35), $p=0,001$). Урежение ЧСС до оптимального диапазона 60-69 в минуту на фоне приеме ББ не сопровождается аритмогенным эффектом в виде появления пароксизмов ФП ($p=0,001$), а также ассоциируется со снижением частоты госпитализаций ($\chi^2=43,39$, $p < 0,00001$), что свидетельствует об улучшении прогноза у данной когорты пациентов.

При титровании доз ББ на минимальных суточных дозах (6,25 мг карведилола/2,5 мг бисопролола) осталось 22 человека (4 человека из подгруппы карведилола, при этом все – в сочетании с ивабрадином; 18 – из подгруппы бисопролола, из них 6 – в сочетании с ивабрадином), $\chi^2 = 17,82$; $p < 0,05$. На средних дозировках 12,5 мг карведилола/5 мг бисопролола) остался 31 пациент (5 человек – в подгруппе карведилола, из них 3 – в сочетании с ивабрадином; 26 – в подгруппе бисопролола, из них 11 – в сочетании с ивабрадином).

Субмаксимальные (25 мг карведилола/7,5 мг бисопролола) дозировки достигнуты у 14 человек (8 человек в подгруппе карведилола, в том числе 1 пациент в комбинации ББ+ивабрадин; 6 человек - в подгруппе бисопролола, в том числе 1 пациент на комбинации ББ+ивабрадин). Максимальных дозировок ББ удалось достигнуть у 10 пациентов (9 человек в подгруппе карведилола, при этом 2 пациента на комбинации ББ+ивабрадина; 1 человек – в подгруппе бисопролола, в сочетании с ивабрадином).

Полученные нами результаты иллюстрируют более выраженное влияние бисопролола на снижение АД, так как среди пациентов, оставшихся на минимальных дозировках ББ, большая часть принимала бисопролол. При этом в исследовании CIBIS-ELD не было обнаружено различий в достижении целевых дозировок ББ (24% в группе бисопролола vs. 25% в группе карведилола) и их переносимости через 12 недель терапии ($p=0,636$), однако обнаружено более значительное снижение ЧСС в покое в группе бисопролола ($-8,0$ vs. $-5,6$ уд. в минуту, $p=0,017$) [118]. Результаты поданализа исследования SHIFT показали положительный эффект комбинации карведилола с ивабрадином на снижение сердечно-сосудистой смертности независимо от достигнутой дозировки карведилола [104]. По данным Нап и соавт. (2016), аналогично, любая доза бисопролола является эффективной, однако попытка увеличить дозу до целевых значений увеличивает вероятность восстановления систолической функции ЛЖ и уменьшения ремоделирования миокарда [101].

При проведении нашего исследования средняя достигнутая доза ББ в подгруппе изолированного приема карведилола составила 7,5 мг в сутки, при комбинации с ивабрадином – 6,25 мг в сутки; в подгруппе приема бисопролола средняя достигнутая доза ББ составила 5 мг в сутки как при монотерапии ББ, так и в комбинации с ивабрадином.

К настоящему времени в литературе накопилось немало данных о пагубном влиянии высокой ЧСС на прогноз пациентов [243, 176, 194, 231, 188]. Однако до сих пор остается неясным, какая степень увеличения ЧСС по сравнению с условной нормой является «компенсаторной», а какая «дезадаптивной» [46]. Также в настоящее время нет единой позиции по поводу того, какой должна быть целевая ЧСС у пациентов с систолической ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза и ниже какой границы урежение ЧСС приводит к ухудшению прогноза [46, 193, 220, 270, 271, 272]. В нашем исследовании удалось определить верхний диапазон значения ЧСС пациентов с ХСНнФВ и ПИКС, при котором сохраняются лучшие показатели самооценки качества жизни пациентов и параметры переносимости физических нагрузок, а также наиболее оптимальные

клинико-функциональные параметры пациентов. Такой верхней границей оказалась ЧСС 69 в минуту.

Нам удалось определить оптимальный диапазон ЧСС пациентов с ХСНнФВ на фоне ПИКС, в пределах которого отмечены лучшие параметры клинического состояния, более высокие показатели самооценки качества жизни пациентов и параметры переносимости физических нагрузок: 60-69 ударов в минуту, а также оптимальные границы уровня артериального давления, обеспечивающие качественное функционирование пациентов: 120-129/70-80 мм рт.ст.

У пациентов с ИБС, в том числе после ИМ, традиционно рекомендуется снижение ЧСС до 55–60 уд/мин, так как считается, что дальнейшее увеличение ЧСС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для жизни и ухудшением клинического течения ИБС [83, 207, 251]. Однако данные исследования проводились на пациентах без систолической дисфункции ЛЖ и проецировать полученные выводы на когорту пациентов с систолической ХСН не совсем правильно ввиду имеющихся особенностей механизмов патогенеза, гемодинамики и компенсации у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ. Это подтверждается и некоторыми литературными данными. Так, результаты исследования SIGNIFY у пациентов с ИБС не показали положительного влияния на прогноз на фоне достижения средней ЧСС 61 уд/мин (63% пациентов имели ЧСС менее 55 уд/мин), помимо этого достижение данного уровня ЧСС сопровождалось в 11% случаев развитием симптомной брадикардии и в 5,3% – новой фибрилляцией предсердий [198]. Также имеются и другие данные о том, что брадикардия на фоне пульсурежающей терапии сопровождается как увеличением смертности пациентов, так и увеличением риска развития фибрилляции предсердий [92].

По результатам нашего исследования оказалось, что урежение ЧСС ниже 60 ударов в минуту, рекомендованное для пациентов с ИБС, также ассоциировалось с ухудшением как параметров КЖ пациентов, так и показателей физического статуса и структурно-геометрических параметров левого желудочка. Так, средние показатели ТШХ в подгруппе с ЧСС 55-59 в минуту составили 355,0 [300,0; 450,0] против 400,0 [310,0; 445,0] – в подгруппе с ЧСС 60-64 в минуту, $p=0,502$. В

подгруппе с ЧСС 55-59 в минуту отмечены более высокие средние значения уровня креатинина на фоне терапии ($113,3 \pm 15,5$ против $85,9 \pm 4,2$ в подгруппе с ЧСС 65-69 в минуту; $p=0,098$) и средние значения ИОЛП ($54,0 [50,5; 74,0]$, против $47,0 [36,0; 56,5]$ в подгруппе с ЧСС 60-64 в минуту, $p=0,041$). Средние значения расчетного СДЛА в подгруппе с ЧСС 55-59 в минуту составили $45,0 [37,5; 51,0]$, в подгруппе с ЧСС 60-64 в минуту были значимо ниже: $36,0 [28,0; 41,0]$, $p=0,018$. Общая составляющая КЖ в подгруппе с ЧСС 55-59 в минуту определена на уровне $32,0 [16,5; 49,0]$, в подгруппе с ЧСС 60-64 в минуту: $24,0 [19,0; 47,5]$, $p=0,960$. Кроме этого, большинство зафиксированных случаев новой фибрилляции предсердий за время проведения настоящего исследования были на фоне достигнутой ЧСС 55-59 в минуту, что позволяет сделать вывод о том, что чрезмерное урежение ЧСС у когорты пациентов с ХСНнФВ ишемического генеза ассоциировано с плохой переносимостью и риском развития фибрилляции предсердий.

НЯ, зафиксированные у пациентов на начальных этапах титрования ББ в нашем исследовании, развивались на фоне более низких значений АД, что подтверждает тот факт, что артериальная гипотония субъективно плохо переносится пациентами. Лучшие показатели КЖ пациентов отмечены в диапазоне АД 120-129/70-80 мм рт.ст., поэтому при снижении АД ниже 120/70 мм рт.ст. на фоне нецелевой ЧСС (выше 70 ударов в минуту) во избежание прогрессирования гипотонии и снижения КЖ пациентов с ХСНнФВ более предпочтительным представляется добавление к терапии ивабрадина, нежели дальнейшая титрация доз ББ, так как нами было определено, что добавление к терапии ивабрадина позволяет избежать дальнейшего снижения АД у пациентов с систолической ХСН. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, демонстрирующими, что у ивабрадина отсутствует отрицательный инотропный эффект, возникающий на начальных этапах приема ББ [199, 263]. По данным исследования APULIA (2013), ивабрадин значительно улучшает КЖ у пациентов с ХСН без какого-либо негативного воздействия на гемодинамику, а также сильнее ББ урежает ЧСС и не вызывает побочных эффектов, присущих ББ

[196]. Схожие данные получены Khan и соавт. (2023): прием ивабрадина уменьшает риск госпитализации по поводу ХСН, смертности, способствует улучшению фракции выброса и качества жизни пациентов, при этом без значительного увеличения общего риска возникновения неблагоприятных событий. Однако в данном исследовании ивабрадин назначался дополнительно к ББ [197]. В нашем исследовании комбинированная терапия ББ и ивабрадином не влияла на уровень креатинина, а также сопровождалась достоверным снижением средних значений уровня сывороточного калия ($4,6 \pm 0,1 \rightarrow 4,5 \pm 0,1$, $p=0,001$).

При этом, по данным литературы, монотерапия ивабрадином без добавления ББ не дает достаточного влияния на снижение смертности в когорте пациентов с ХСНнФВ [46, 186]. В нашем исследовании 29 пациентов (36,2 %) получали комбинированную терапию ББ+ивабрадин (16 человек (55,2 %) в сочетании с карведилолом, 13 (44,8%) – с бисопрололом). По данным Tondi L. и соавторов (2018), до 17% пациентов с ХСНнФВ, получающих оптимальную медикаментозную терапию, имеют необходимость в назначении ивабрадина [236].

Метаанализ исследований с ивабрадином при ХСНнФВ ЛЖ также продемонстрировал, что, хотя добавление ивабрадина к стандартной терапии ХСН ассоциировано с улучшением сердечной функции, уменьшением вероятности декомпенсации, большим снижением ЧСС и повышением физической работоспособности, оно не сопровождается снижением сердечно-сосудистой смертности и улучшением качества жизни [186]. В нашем исследовании, напротив, не выявлено различий между группами с изолированным приемом ББ и в сочетании с ивабрадином по влиянию на КЖ, за исключением положительного эффекта изолированного приема ББ на физическую составляющую ($p=0,008$). При этом терапия как изолированно ББ, так и в сочетании с ивабрадином сопровождалась значимым ($p<0,001$) улучшением комплаентности. Также есть литературные данные о том, что терапия ивабрадином связана с улучшением диастолической функции ЛЖ, повышает переносимость физических нагрузок и, следовательно, КЖ [186]. Фрагмент подисследования SHIFT продемонстрировал улучшение эхокардиографических

параметров в виде уменьшения КДО и увеличения ФВ [217]. По данным Wan и соавт. (2020), прием ивабрадина у пациентов с ФВ ЛЖ <45% и ЧСС >60 в минуту ассоциирован с улучшением структурных характеристик сердца, увеличением ФВ, уменьшением КСО и КДО [155]. В нашем исследовании продемонстрировано, что добавление ивабрадина предупреждает дальнейшее снижение исходно пониженного САД и ДАД ($p < 0,001$), а также улучшает клиническое состояние пациентов и переносимость физических нагрузок и не оказывает влияния на эхокардиографические параметры сердца.

Поданализ исследования SHIFT также продемонстрировал, что добавление ивабрадина эффективно и безопасно даже при исходном САД <110 мм рт.ст. [158]. При оценке влияния терапии ивабрадином на популяцию Китая оказалось, что она сопровождается улучшением функционального класса и КЖ, а также является хорошо переносимой [237, 149].

По данным Мареева В.Ю. и соавт., низкий уровень САД является важнейшим клиническим предиктором плохого прогноза при ХСН [72, 208]. Ряд других исследований также иллюстрирует роль гипотонии в ухудшении прогноза пациентов с ХСН [64, 72, 15, 254].

Эхокардиография является важным инструментом для диагностики, классификации и оценки эффективности лечения ХСН [167]. Определение корреляционных связей между тяжестью течения ХСН и степенью выраженности морфофункциональных изменений миокарда ЛЖ важно для правильной диагностики и прогнозирования течения заболевания [20]. Дилатация ЛЖ и гипертрофия миокарда после инфаркта развиваются в ответ на дисфункцию ЛЖ, возникшую вследствие миокардиального повреждения. Но при большом объеме поражения (более 20%) эти компенсаторные механизмы оказываются недостаточными. Дилатация ЛЖ представляет собой поздний переход от его гипертрофии к миокардиальной недостаточности. Ряд работ проиллюстрировал негативное влияние ремоделирования ЛЖ на прогноз пациентов [116, 250, 108, 9, 10].

По результатам проведенного нами исследования у всех пациентов выявлена гипертрофия ЛЖ, определяемая посредством ИММЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин. При этом во всех случаях имел место эксцентрический вариант гипертрофии левого желудочка (ОТС $\leq 0,42$), что коррелирует с имеющимися данными литературы о превалировании эксцентрического типа гипертрофии по мере снижения ФВ левого желудочка. Данный паттерн ремоделирования ЛЖ ассоциирован с увеличением левых отделов сердца и формированием систолической дисфункции. В работе Антоновой И.А. (2004) показано, что эксцентрический вариант ГЛЖ характеризуется аномальным ремоделированием, сопровождающимся выраженным повышением давления в полости ЛЖ. При этом происходит увеличение ригидности миокарда в сочетании с дилатацией полости ЛЖ [1].

В нашем исследовании более выраженные морфологические изменения ЛЖ, проявляющиеся бóльшими значениями линейных и объемных показателей, зафиксированы в группах пациентов с ЧСС ниже 60 и выше 70 ударов в минуту (средние значения КСР $50,0 [42,5; 54,0]$ мм – при ЧСС ниже 60 в минуту, $56,0 [46,5; 62,3]$ мм – при ЧСС выше 70 в минуту, против $46,0 [42,5; 52,5]$ – при ЧСС 60-64 в минуту и $48,5 [44,0; 58,0]$ – при ЧСС 65-69 в минуту; $p=0,017$). Значительная перегрузка объемом и давлением может быть причиной увеличения размеров предсердий у исследуемых больных, особенно выраженного, по нашим данным, на фоне увеличения ЧСС выше 70 ударов в минуту ($68,5 [46,3; 79,5]$ мл/м² против $47,0 [36,0; 56,5]$ мл/м² – при ЧСС 60-64 в минуту, $p=0,0027$). Дилатация ЛЖ ассоциируется с худшим прогнозом [187] и снижением вероятности восстановления функций сердца [135]. Согласно данным метаанализа от 2019 г. диаметр и объем ЛП также коррелирует с неблагоприятными событиями: декомпенсацией ХСН и смертью [201].

Важной в прогностическом плане также является оценка диастолической функции ЛЖ, так как развитие первично диастолической дисфункции ЛЖ впоследствии сопровождается развитием симптомной систолической дисфункции [20]. В нашей работе исходно ввиду наличия у пациентов тяжелой ХСН имела

место также тяжелая диастолическая дисфункция (среднее значение E/A составило 2,0 [1,2; 2,6] усл. Ед), при этом ДДЛЖ I степени имела место у 6 (7,5%) человек, II степени – у 46 (57,5%) человек, III степени – у 28 (35%) человек. В динамике в результате оптимизации терапии отмечено уменьшение степени выраженности ДДЛЖ. Так, 1 тип ДДЛЖ зафиксирован у 15 (18,7%) пациентов, $\chi^2 = 4,44$, $p < 0,05$, 2 тип – у 45 (56,3%), $\chi^2 = 0,03$, $p < 0,05$; 3 тип ДДЛЖ – у 20 (25%), $\chi^2 = 1,9$, $p < 0,05$ - то есть часть пациентов перешла на фоне терапии в разряд менее выраженной ДД ЛЖ, что свидетельствует, в том числе, об улучшении прогноза для данной когорты в перспективе. В работе Заводчиковой И. А. и соавт. (2005) продемонстрировано, что при нарастании функционального класса ХСН увеличивается ригидность миокарда и нарастает число случаев эксцентрических типов ГЛЖ [20].

Определение уровня натрийуретических пептидов наряду с рутинной эхокардиографической оценкой является важным инструментом диагностики (оценки степени выраженности ХСН), а также оценки эффективности терапии ХСН [254]. В качестве маркеров оценки наличия и тяжести ХСН BNP и NT-proBNP имеют приблизительно равную чувствительность и специфичность [205, 114]. В нашем исследовании ввиду исходно тяжелой ХСН при включении пациентов фиксировались высокие средние значения BNP ($554,9 \pm 43,9$). По данным исследования Aspromonte N. et al., у пациентов с ХСН рост концентрации BNP соответствовал прогрессированию дисфункции ЛЖ [134]. Имеются данные о снижении уровня натрийуретических пептидов на фоне терапии ББ. Так, согласно данным Андреева Д.А. и соавт., лечение больных с умеренно выраженной ХСН бисопрололом приводило к улучшению клинических параметров, КЖ, инотропной функции сердца и снижению уровня NT-proBNP, независимо от снижения частоты сердечных сокращений [25].

В настоящем исследовании нами отмечено достоверное ($p = 0,0046$) снижение уровня BNP в общей когорте больных с $554,9 \pm 43,9$ пг/мл до $387,6 \pm 45,9$ пг/мл.

При проведении нашего исследования лучший прогноз наблюдался у пациентов на фоне терапии карведилолом. Так, по результатам 5-летнего наблюдения всего умер 31 человек (38,8 %), средний возраст $67,8 \pm 1,2$ года, из них в подгруппе А – 11 человек (35,5 %, средний возраст – $69,7 \pm 1,6$ года), в подгруппе Б – 20 человек (64,5 %, средний возраст – $64,8 \pm 2,4$ года), $\chi^2 = 5,23$, $p < 0,05$. Полученные нами данные согласуются с данными исследования COPENICUS, в котором смертность при тяжелой систолической ХСН на фоне приема карведилола была на 34% ниже ($p=0,0014$) [165].

ББ рекомендуются к терапии ХСН в связи с их способностью снижать риск смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых причин, увеличивать продолжительность жизни, уменьшать потребность в госпитализациях [76].

Таким образом, нами были выделены следующие предикторы прогрессирования ХСН: нецелевая ЧСС (>70 и <60 ударов в минуту), низкий уровень САД (<120 мм рт.ст.) и ДАД (<70 мм рт.ст.), отсутствие прироста ФВ ($<5\%$) на фоне терапии, высокие значения BNP, отсутствие реваскуляризации миокарда в анамнезе.

ВЫВОДЫ

1. В основной группе на фоне оптимизации лечения у пациентов с ХСНнФ ишемического генеза достигнуто увеличение дистанции 6-минутной ходьбы ($p=0,003$), улучшение клинического состояния в виде уменьшения счета баллов по ШОКС ($p<0,0001$), снижение среднего уровня BNP ($p=0,046$), улучшение диастолической функции ЛЖ в виде уменьшения количества пациентов с III типом дисфункции ($p=0,03$), улучшение параметров КЖ за счет общего счета баллов ($p=0,042$) и баллов ФШ ($p=0,002$), а также повышение приверженности лечению ($p<0,00001$). Добавление ивабрадина к ББ позволяет не делать «шаг назад» в терапии и предупреждает дальнейшее снижение исходно пониженного САД и ДАД ($p<0,001$). У 18 (22,5%) пациентов имело место улучшение ФВ на 5 – 9%, при этом у них средний уровень САД исходно был достоверно выше ($p=0,045$), чем у остальных. Рост среднего показателя ФВ закономерно связан с увеличением толерантности к физической нагрузке ($p=0,048$). Наличие ЧКВ в анамнезе также ассоциировано с улучшением среднего показателя ТШХ ($p=0,046$) и снижением уровня BNP ($p=0,024$).

2. У пациентов с ХСНнФ ишемического генеза с синусовым ритмом определен оптимальный диапазон ЧСС 60-69 в минуту, что подтверждено достоверным улучшением клинического состояния в виде снижения среднего счета баллов ШОКС ($p=0,012$), увеличением дистанции 6-минутной ходьбы ($p=0,048$) и улучшением ФВ ($p=0,005$). Снижение базовой ЧСС менее 60 в мин., как и ее увеличение более 70 в минуту, не сопровождалось улучшением клинического состояния и толерантности к физическим нагрузкам. Более того, урежение ЧСС менее 60 в мин. ассоциировалось с нарастанием симптомов ХСН и более частым развитием симптомной артериальной гипотонии ($p<0,00001$), а также развитием пароксизмальной ФП ($p=0,001$).

3. Карведилол и бисопролол оказались в равной мере эффективны в отношении достижения целевого уровня ЧСС, улучшения клинического состояния больных и отсутствия негативного влияния на функцию почек. Однако,

прием карведилола был ассоциирован с повышением толерантности к физической нагрузке по ТШХ ($p=0,003$), с улучшением средних показателей КЖ за счет физического функционирования ($p=0,013$), а также со снижением вероятности перехода в состояние декомпенсации ХСН (размер эффекта карведилола = 0,70, бисопролола = 0,56, $p=0,036$), со снижением частоты госпитализаций ($p<0,05$) и снижением смертности за пятилетний период ($p=0,043$) в сравнении с приемом бисопролола.

4. Выделены следующие предикторы прогрессирования ХСН: нецелевая ЧСС (>70 и <60 ударов в минуту), низкий уровень исходного САД (<120 мм рт.ст.) и ДАД (<70 мм рт.ст.), отсутствие прироста ФВ на фоне терапии, высокие значения BNP, отсутствие реваскуляризации миокарда в анамнезе. Урежение ЧСС до оптимального диапазона 60-69 в минуту на фоне приеме ББ не сопровождается аритмогенным эффектом в виде появления пароксизмов ФП ($p=0,001$), а также ассоциируется со снижением частоты госпитализаций ($\chi^2 = 43,39$, $p<0,00001$), что свидетельствует об улучшении прогноза у данной когорты пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ХСНнФ ишемического генеза и синусовым ритмом рекомендовано достижение целевого диапазона базовой ЧСС 60-69 в минуту. Снижение ЧСС менее 60 в минуту может сопровождаться развитием нежелательных явлений в виде нарастания одышки, симптомной артериальной гипотонии и развитием пароксизмальной фибрилляции предсердий.

2. Добавление к терапии ивабрадина для достижения целевого диапазона ЧСС позволяет избежать развития симптомной артериальной гипотонии у данной категории больных и не делать «шаг назад» в терапии ББ.

3. Для достижения целевого диапазона ЧСС можно использовать как бисопролол, так и карведилол. Однако, карведилол продемонстрировал большую эффективность в плане повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения клинического состояния и КЖ пациентов, снижения вероятности наступления декомпенсации ХСН и частоты госпитализаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АВ – атриовентрикулярная

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ББ – бета-блокаторы

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДИ – доверительный интервал

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗППП – заболевания передающиеся половым путем

ЗС – задняя стенка

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема

ИКДР – индекс конечно-диастолического размера

ИКСО – индекс конечно-систолического объема

ИКСР – индекс конечно-систолического размера

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ – ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
КЖ – качество жизни
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
МКИ – международные клинические исследования
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
НЯ – нежелательные явления
ОА – остеоартроз
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОР – относительный риск
ОТС – индекс относительной толщины стенок
ОХС – общий холестерин
ОШ – общая шкала качества жизни
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РКО – российское кардиологическое общество
РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатоадреналовая система

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМП – скорая медицинская помощь

СНЯ – серьезные нежелательные явления

СПШ – социально-психологическая шкала качества жизни

СС – сердечно-сосудистая

ССС – сердечно-сосудистая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТГ – триглицериды

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФП – фибрилляция предсердий

ФШ – физическая шкала качества жизни

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

Эхо-КГ – эхокардиография

AV – атриовентрикулярный

BNP – мозговой натриуретический пептид (*англ.* Brain Natriuretic Peptide).

НУНА – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (*англ.* New York Heart Association).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова, И. А. Варианты ремоделирования левых камер сердца, структура дисритмий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по диастолическому типу : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.06 / Антонова Инна Альбертовна. – Екатеринбург, 2004. – 142 с.
2. Антонович, М. Н. Органопротективная эффективность бисопролола (Бикарда-ЛФ) у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / М. Н. Антонович, В. П. Царев // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 386–391.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
4. Беграмбекова, Ю. Л. Школы для пациентов с сердечной недостаточностью. есть ли шанс повлиять на депрессию и тревогу? Вторичный (Post-hoc) анализ исследования шанс (Школа и Амбулаторное Наблюдение вольных Сердечной недостаточностью) / Ю. Л. Беграмбекова, В. Ю. Мареев, М. Ю. Дробижев. – DOI 10.18087/rhfj.2016.6.2281 // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 6(99). – С. 433–442.
5. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А. А. Гарганеева, В. А. Александренко, Е. А. Кужелева, Т. Ю. Реброва. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-1-3407 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 20–25.
6. Бобров, А. Л. Клинические нормы. Эхокардиография. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 80 с. – ISBN 978-5-9704-5893-8.
7. Бубнова, М. Г. Современные позиции β -адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств / М. Г. Бубнова, Е. А. Поддубская // CardioСоматика. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 99–105.

8. Бурнашева, Г. А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / Г. А. Бурнашева, Д. А. Напалков. – DOI 10.15690/vramn.v70.i5.1443 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 568–572.
9. Вахитова, Е. Б. Аспекты влияния частоты сердечных сокращений на эхокардиографические характеристики пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова. – Текст: электронный // Медицинское образование, наука, практика : Сборник статей X Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 22-23 апреля 2025 г. Т. 1. – Екатеринбург, 2025. – С. 477–482. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/24166> (дата обращения: 22.10.2025).
10. Вахитова, Е. Б. Структурно-функциональные особенности сердца и переносимость физических нагрузок у больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от индекса массы тела / Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2025. – Т. 20, № 1(115). – С. 5–10.
11. Вахитова, Е. Б. Факторы, влияющие на качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова. – DOI 10.36361/18148999_2022_23_4_23 // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23, № 4(112). – С. 23–25.
12. Вахитова, Е. Б. Целевой уровень частоты сердечных сокращений и качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S5. – С. 5.
13. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ") / Ю. В. Лукина, Н. А. Дмитриева, Н. П. Кутищенко [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 72–78.

14. Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса / А. Р. Вайсберг, И. В. Фомин, Д. С. Поляков, Ю. В. Омарова. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4842 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 45–51.

15. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка / В. Ю. Мареев, Л. Г. Капанадзе, Г. И. Хеймец, Ю. В. Мареев. – DOI 10.18087/cardio.2021.7.n1684 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 7. – С. 4–13.

16. Влияние частоты сердечных сокращений на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. Б. Вахитова, О. М. Хромцова, М. В. Архипов, Я. Г. Божко. – DOI 10.52420/umj.24.1.59 // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 59–69.

17. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, О. Ю. Нарусов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 3–33.

18. Дифференцированное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, А. В. Акинина, И. В. Жиров, Е. А. Котаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8. – С. 93–98.

19. Душина, А. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А. Г. Душина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 7–11.

20. Заводчикова, И. А. Варианты ремоделирования и особенности диастолического наполнения в зависимости от тяжести ХСН по диастолическому типу / И. А. Заводчикова, Т. Ф. Перетолчина, С. С. Барац // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 32–37.

21. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной

недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, И. М. Ким [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-7-99-102 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 99–102.

22. Золотарева, Е. Б. Оптимизация лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в условиях крупного промышленного города / Е. Б. Золотарева, О. М. Хромцова // Вестник УГМУ. – 2016. – № 1-2. – С. 72–76.

23. Золотарева, Е. Б. Сравнение эффективности бисопролола и карведилола при длительной терапии хронической сердечной недостаточности. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 13–15 апреля 2016 года. Т. 1 / отв. ред. Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2016. – С. 350–355. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/22507> (дата обращения: 22.10.2025).

24. Ибатов, А. Д. Факторы, влияющие на развитие сердечной недостаточности у больных после инфаркта миокарда // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 263.

25. Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Д. А. Андреев, И. А. Мазеркина, Е. Н. Гитель [и др.] // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2. – С. 136–142.

26. Использование функциональных классов в оценке состояния больных с тяжелой сердечной недостаточностью / Ф. Т. Агеев, В. В. Герасимова, В. Ю. Мареев. [и др.] // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 2. – С. 48–51.

27. Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации, что нового? – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4684 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S3. – С. 9–14.

28. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2019 г.: в фокусе новое направление профилактики событий // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – № 2. – С. 3–13.

29. Карпов, Ю. А. Новые данные о роли β -адреноблокаторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Ю. А. Карпов, А. Т. Шубина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – № 1. – С. 16–20.

30. Карпов, Ю. А. Оценка антигипертензивной эффективности различных блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы по данным суточного мониторинга артериального давления / Ю. А. Карпов, В. В. Толкачева, И. Г. Климов. – DOI 10.24412/2076-4189-2021-12786 // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2021. – № 3. – С. 3–14.

31. Карпов, Ю. А. Роль β -адреноблокаторов в снижении симпатического тонуса у больных артериальной гипертонией / Ю. А. Карпов, А. Т. Шубина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2018. – № 3. – С. 3–9.

32. Карпов, Ю. А. Хроническая сердечная недостаточность: новое определение, новые подходы к лечению. – DOI 10.24412/2076-4189-2020-12316 // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2020. – № 4. – С. 30–40.

33. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью / Р. А. Либис, Я. И. Коц, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // РМЖ. – 1999. – № 2. – С. 8.

34. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.]. – DOI 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29 // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 2(31). – С. 6–29.

35. Козиолова, Н. А. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью / Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4257 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 58–64.

36. Королева, А. А. Значение карведилола в лечении хронической сердечной недостаточности / А. А. Королева, Ю. Л. Журавков // Медицинские новости. – 2019. – № 2(293). – С. 47–50.

37. Ларина, В. Н. Диагностика, профилактика и лечение хронической сердечной недостаточности: что должен знать врач-терапевт амбулаторного звена здравоохранения (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности в 2016 году) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева, М. Г. Бубнова // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 29–38.

38. Ларина, В. Н. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года / В. Н. Ларина, И. К. Скиба, А. С. Скиба. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4820 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 97–105.

39. Ларина, В. Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена. – Москва : Издательство РАМН, 2019. – 168 с. – ISBN 978-5-7901-0201-1.

40. Лукина, Ю. В. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич. – DOI 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 91–95.

41. Лукина, Ю. В. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич. – DOI 10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 519–524.

42. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко. – DOI 10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 63–65.

43. Лысова, Е. А. Современные подходы к оценке качества жизни пожилых больных с цереброваскулярной патологией в контексте развития классической медицины // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 11–14.

44. Мареев, В. Ю. Оптимизация применения бетаблока ЗОК у больных ХСН в повседневной врачебной практике. Дизайн и результаты исследования БЕЗЕ / В. Ю. Мареев, М. О. Даниелян // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 6. – С. 251–257.

45. Мареев, В. Ю. Роль Общества специалистов по сердечной недостаточности в формировании взглядов на оценку тяжести и внедрение оптимальных способов лечения ХСН в Российской Федерации за 25 лет. Обзор Регистров и Многоцентровых клинических исследований ОССН. – DOI 10.18087/cardio.2024.11.n2754 // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 15–36.

46. Мареев, В. Ю. Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации у больных ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 1. Синусовый ритм / В. Ю. Мареев, Ю. В. Мареев. – DOI 10.18087/rhfj.2017.3.2352 // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 3(102). – С. 213–224.

47. Мареев, Ю. В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар / Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев. – DOI 10.18087/cardio.2433 // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № S4. – С. 19–30.

48. Мелехов, А. В. Хроническая сердечная недостаточность / А. В. Мелехов, Ю. И. Островская // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 4. – С. 30–36.

49. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века / Е. А. Лясникова, П. А. Федотов, М. А. Трукшина [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4658 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 88–96.

50. Наумова, Е. А. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению / Е. А. Наумова, О. Н. Семенова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2(9). – С. 30–39.

51. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза / Е. М. Покровская, Н. А. Волов, И. С. Васильева [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 3-2(88). – С. 156–160.

52. Огарков, М. Ю. Бисопролол в лечении хронической сердечной недостаточности / М. Ю. Огарков, Ю. В. Ковалева, Т. А. Мулерова // Фарматека. – 2016. – № 13(326). – С. 91–95.

53. Определение влияния бисопролола и карведилола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. Г. Трегубов, П. В. Хилькевич, И. З. Шубитидзе, В. М. Покровский. – DOI 10.38109/2225-1685-2020-3-86-92 // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 3(32). – С. 86–92.

54. Осмонбекова, Н. С. Значение и методика анализа качества жизни хирургических больных / Н. С. Осмонбекова, Ф. С. Курбанов, С. Р. Добровольский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 5. – С. 84–87.

55. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов / Я. А. Орлова, О. Н. Ткачева, Г. П. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2560 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S12. – С. 42–72.

56. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / А. Ю. Гурова, А. В. Чаплыгин, А. В. Свет [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 15–19.

57. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью / А. С. Галявич, И. М. Мингалимова, З. М. Галеева, Л. В. Балеева. – DOI 10.15829/1560-

4071-2020-1-3671 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 14–18.

58. Оценка эффективности применения карведилола и бисопролола у больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / А. И. Чесникова, Е. А. Лаврик, И. В. Бедарева, И. Н. Кошенская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 68–73.

59. Первые результаты российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Д. Ф. Сатлыкова, С. Н. Терещенко. – DOI 10.18565/cardio.2015.5.22-28 // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22–28.

60. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUssian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью / М. Ю. Ситникова, Е. А. Лясникова, А. В. Юрченко [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2483 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S10. – С. 9–19.

61. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5593 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 93–103.

62. Результаты пятилетнего амбулаторного наблюдения пациентов с сердечной недостаточностью в специализированном центре / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2024.11.n2783 // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 84–95.

63. Роль бета-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии в рекомендациях ESC/ESH 2018 / А. О. Конради, Л. Г. Ратова, И. В. Емельянов, А. О. Недошивин. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-11-96-99 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 96–99.

64. Роль гипотонии как фактора неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью / Л. Г. Капанадзе, А. А. Петрухина, С. Н. Насонова [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 10. – С. 53–60.

65. Сердечная недостаточность 2019. Информация из журналов национальных кардиологических обществ. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4408 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 160–162.

66. Случай успешной консервативной терапии тяжелой сердечной недостаточности у пациента с коронарной болезнью сердца: клинический случай / М. Т. Бейшенкулов, З. М. Чазымова, К. Р. Калиев [и др.]. – DOI 10.38109/2225-1685-2022-2-124-128 // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – № 2(39). – С. 124–128.

67. Современные подходы к симптоматической терапии хронической ишемической болезни сердца / М. Г. Глезер, Ю. А. Карпов, Н. Б. Перепеч, А. С. Галявич. – DOI 10.24411/2076-4189-2019-12171 // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – № 4. – С. 21–27.

68. Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией / Г. Ф. Андреева, В. М. Горбунов, О. В. Молчанова, А. Д. Деев // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 5–10.

69. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6110 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 166–229.

70. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, Л. А. Белякова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3853 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 57–65.

71. Ушаков, Е. В. Методологические проблемы измерения качества жизни в здравоохранении: требования интегральной оценки воздействия медицинских

вмешательств. – DOI 10.18411/lj-07-2021-04 // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 75-1. – С. 22–25.

72. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS / Ю. В. Мареев, В. В. Герасимова, Т. В. Горюнова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 5(73). – С. 255–266.

73. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II / С. В. Недогода, Ю. М. Лопатин, М. В. Архипов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4759 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 9–20.

74. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2021.4.n1628 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

75. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6162 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251–349.

76. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.

77. Шапошник, И. И. Трудности применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности: пути преодоления // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 27. – С. 1617–1621.

78. Шилов, А. М. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (бисопролол) при лечении ХСН в практике врача первичного звена здравоохранения / А. М. Шилов, С. А. Князева, М. С. Дулаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2015. – Т. 23, № 10. – С. 565–569.

79. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) / Ю. Н. Беленков, А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2001– Т. 2, № 2. – С. 84–91.

80. ЭПОХА-ХСН - зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2024.11.n2808 // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 48–61.

81. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab368 // European heart journal. – 2021. – Vol. 42, iss. 36. – Pp. 3599–3726.

82. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. M. Maddox, J. L. Januzzi Jr, L. A. Allen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.11.022 // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, iss. 6. – Pp. 772–810.

83. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehae177 // European heart journal. – 2024. – Vol. 45, iss. 36. – Pp. 3415–3537.

84. A Modern History RAAS Inhibition and Beta Blockade for Heart Failure to Underscore the Non-equivalency of ACEIs and ARBs / D. A. Hyman, V. R. Siebert, G. D. Birnbaum [et al.]. – DOI 10.1007/s10557-020-06950-w // Cardiovascular drugs and therapy. – 2020. – Vol. 34, iss. 2. – Pp. 215–221.

85. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006 // Annals of internal medicine. – 2009. – Vol. 150, iss. 9. – Pp. 604–612.

86. A randomized trial of B-blockade in heart failure: the Cardiac Bisoprolol Insufficiency Study (CIBIS) / CIBIS Investigators and Committees. – DOI 10.1161/01.cir.90.4.1765 // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, iss. 4. – Pp. 1765–1773.

87. Achieving a maximally tolerated β -blocker dose in heart failure patients: is there room for improvement? / A. S. Bhatt, A. D. DeVore, T. A. DeWald [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2017.03.563 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, iss. 20. – Pp. 2542–2550.

88. Agewall, S. Optimizing individual heart failure treatment. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvab087 // *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 105–107.

89. Ahmed, A. A. E. Perspective on the Role of Four Beta-blockers in Heart Failure. – DOI 10.2174/2772432816666211029103324 // *Current reviews in clinical and experimental pharmacology*. – 2022. – Vol. 17, iss. 2. – Pp. 85–89.

90. Armandani, R. A. Association of Heart Failure and COVID-19 // *International Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis*. – 2022. – Vol. 7, iss. 1. – Pp. 001–008.

91. Association between beta-blocker use and mortality/morbidity in older patients with heart failure with reduced ejection fraction. A propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry / D. Stolfo, A. Uijl, L. Benson [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1615 // *European journal of heart failure*. – 2020. – Vol. 22, iss. 7. – Pp. 103–112.

92. Association of asymptomatic bradycardia with incident cardiovascular disease and mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). / A. Dharod, E. Z. Soliman, F. Dawood [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2015.7655 // *JAMA Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 176, iss. 2. – Pp. 219–227.

93. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative / S. Coiro, N. Girerd, P. Rossignol [et al.]. –

DOI 10.1002/ejhf.647 // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19, iss. 2. – Pp. 271–279.

94. Association Of Heart Rate At Hospital Discharge And Rehospitalization Of Patients With Heart Failure And Reduced Ejection Fraction / K. U. Shaikh, A. Sarfaraz, A. Farooq [et al.]. – DOI 10.55519/JAMC-04-12285 // JAMC. – 2023. – Vol. 35, iss. 4. – Pp. 612–615.

95. Association of pulse rate with outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective cohort study / K. E. Kurgansky, P. Schubert, R. Parker [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-020-01384-6. – Text : electronic // BMC cardiovascular disorders. – 2020. – Vol. 20, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01384-6>. – Published: 26.02.2020.

96. Associations between baseline heart rate and blood pressure and time to events in heart failure with reduced ejection fraction patients: Data from the QUALIFY international registry / A. Abdin, S. D. Anker, M. R. Cowie [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.3023 // European journal of heart failure. – 2023. – Vol. 25, iss. 11. – Pp. 1985–1993.

97. Barriers to Beta-Blocker Use and Up-Titration Among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / E. B. Levitan, M. K. Van Dyke, M. S. Loop [et al.]. – DOI 10.1007/s10557-017-6764-8 // Cardiovascular drugs and therapy. – 2017. – Vol. 31, iss. 5–6. – Pp. 559–564.

98. Bauersachs, J. Heart failure drug treatment: the fantastic four / J. Bauersachs. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa1012 // European heart journal. – 2021. – Vol. 42, iss. 6. – Pp. 681–683.

99. Bauersachs, J. Heart rate control in heart failure with reduced ejection fraction: the bright and the dark side of the moon / J. Bauersachs, C. Veltmann. – DOI 10.1002/ejhf.1733 // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 539–542.

100. Becher, P. M. PharmaPulse: new trial evidence from the HFA/ESC Heart Failure Congress 2021 / P. M. Becher, G. Savarese. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvab066. –

Text : electronic // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7, iss.6. – URL: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab066>. – Published: 03.11.2021.

101. Beneficial Effect on Surrogate Markers of Heart Failure with Bisoprolol Up-Titration to Recommended Targets in Korean Patients with Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction / S. W. Han, S. W. Choi, K. H. Ryu [et al.]. – DOI 10.1111/1755-5922.12185 // Cardiovascular therapeutics. – 2016. – Vol. 34, iss. 3. – Pp. 172–179.

102. Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b.p.m. / N. Bouabdallaoui, E. O'Meara, V. Bernier [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.12513 // ESC heart failure. – 2019. – Vol. 6, iss. 6. – Pp. 1199–1207.

103. Betablockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by Carvedilol / S. Capomolla, O. Febo, M. Gnemmi [et al.]. – DOI 10.1016/s0002-8703(00)90036-x // American heart journal. – 2000. – Vol. 139, iss. 4. – Pp. 584–586.

104. Beta-Blocker Usage in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction During Acute Decompensated Heart Failure Hospitalizations / M. T. Brennan, K. M. Harmouch, J. Basit, M. C. Alraies. – DOI 10.31486/toj.24.0011 // Ochsner journal. – 2024. – Vol. 24, iss. 3. – Pp. 198–203.

105. Beta-blockers for heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials / J. G. F. Cleland, K. V. Bunting, M. D. Flather [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx564 // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, iss. 1. – Pp. 26–35.

106. Beta-blockers utilization in heart failure patients: Sub-analysis of a nationwide population-based study in the Czech Republic / M. Taborsky, R. Aiglova, M. Lazarova [et al.]. – DOI 10.5507/bp.2020.057 // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia. – 2021. – Vol. 165, iss. 4. – Pp. 402–407.

107. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure / H. Fröhlich, L. Torres, T. Täger [et al.].

– DOI 10.1007/s00392-017-1115-0 // Clinical research in cardiology. – 2017. – Vol. 106, iss. 9. – Pp. 711–721.

108. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities / G. de Simone, R. Izzo, G. P. Aurigemma [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000000477 // Journal of hypertension. – 2015. – Vol. 33, iss. 4. – Pp. 745–754.

109. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPENICUS study applied to the United Kingdom / S. Stewart, J. McMurray, A. Hebborn [et al.] // International journal of cardiology. – 2002. – Vol. 100, iss. 1. – Pp. 143–149.

110. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / M. McDonald, S. Virani, M. Chan [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2021.01.017 // The Canadian journal of cardiology. – 2021. – Vol. 37, iss. 4. – Pp. 531–546.

111. Change the management of patients with heart failure: rationale and design of the CHAMP-HF registry / A. D. DeVore, L. Thomas, N. M. Albert [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2017.04.010 // American heart journal. – 2017. – Vol. 189. – Pp. 177–183.

112. Characteristics and outcomes of heart failure with recovered left ventricular ejection fraction / X. Zhang, Y. Sun, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.13630. – Text : electronic // ESC heart failure. – 2021. – Vol. 8, iss. 6. – Pp. 5383–5391. – URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13630>. – Published: 27.09.2021.

113. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction / C. S. Park, J. J. Park, A. Mebazaa [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.118.011077. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011077>. – Published: 08.03.2019.

114. Characterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo / M. L. Edvinsson, H. Ahnstedt, L. Edvinsson, S. E. Andersson // Microcirculation. – 2016. – Vol. 23, iss. 6. – Pp. 438–446.

115. Chow, S. L. Role of ivabradine and heart rate lowering in chronic heart failure: guideline update / S. L. Chow, R. L. Page 2nd, C. Depre. – DOI 10.1080/14779072.2018.1489235 // Expert review of cardiovascular therapy. – 2018. – Vol. 16, iss. 7. – Pp. 515–526.

116. Classification and prognostic evaluation of left ventricular remodeling in patients with asymptomatic heart failure / N. R. Pugliese, I. Fabiani, S. La Carrubba [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2016.09.018 // The American journal of cardiology. – 2017. – Vol. 119, iss. 1. – Pp. 71–77.

117. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study / L. Tavazzi, K. Swedberg, M. Komajda [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2013.10.068 // International journal of cardiology. – 2013. – Vol. 170, iss. 2. – Pp. 182–188.

118. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF / J. G. Cleland, A. P. Coletta, A. Torabi, A. L. Clark. – DOI 10.1093/eurjhf/hfp102 // European journal of heart failure. – 2009. – Vol. 11, iss. 8. – Pp. 802–805.

119. Clinical, Echocardiographic, and Longitudinal Characteristics Associated with Heart Failure with Improved Ejection Fraction / E. Romero, A. F. Baltodano, P. Rocha [et al.]. – DOI 10.1101/2023.08.25.23294644 // The American journal of cardiology. – 2024. – Vol. 211. – Pp. 143–152.

120. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial / P. A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J. G. F. Cleland [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(03)13800-7 // Lancet. – 2003. – Vol. 362, iss. 9377. – Pp. 7–13.

121. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review / J. Yap, F. Y. Lim, F. Gao [et al.] // Clinical cardiology. – 2015. – Vol. 38, iss. 10. – Pp. 621–628.

122. Dargie, H. J. Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, iss. 9266. – Pp. 1385–1390.

123. Davisson, E. A. Patient and nurse experiences in a rural chronic disease management program: a qualitative evaluation / E. A. Davisson, E. A. Swanson. – DOI 10.1097/NCM.0000000000000244 // *Professional case management*. – 2018. – Vol. 23, iss. 1. – Pp. 10–18.

124. De Luca, L. Established and Emerging Pharmacological Therapies for Post-Myocardial Infarction Patients with Heart Failure: a Review of the Evidence // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2020. – Vol. 34, iss. 5. – Pp. 723–735.

125. de Oliveira Gomes, B. F. Predictive Model of All-Cause Death in Patients with Heart Failure using Heart Rate Variability / B. F. de Oliveira Gomes, P. R. Benchimol-Barbosa, J. Nadal. – DOI 10.36660/abc.20220379. – Text : electronic // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2023. – Vol. 120, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.36660/abc.20220379>. – Published: Nov 2023.

126. Dębska-Kozłowska, A. Where are we in 2021 with heart failure with reduced ejection fraction?—current outlook and expectations from new promising clinical trials / A. Dębska-Kozłowska, M. Książczyk, M. Lelonek. – DOI 10.1007/s10741-021-10120-x // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, iss. 2. – Pp. 419–430.

127. Deepti, B. Impact of Heart Failure Focused Follow-Up Care at the “Heart Success Clinic” on 30-Day Readmission Rates in Patients with Congestive Heart Failure. / B. Deepti, B. Sabita, I. Rabia. – Text : electronic // *Jorunal of Cardiology Research Reviews & Reports*. – 2020. – Vol. 1, iss. 1. – URL: [https://doi.org/10.47363/JCRRR/2020\(1\)102](https://doi.org/10.47363/JCRRR/2020(1)102). – Published: 15.03.2020. (122)

128. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study / W. Ouwerkerk, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx026 // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38, iss. 24. – Pp. 1883–1890.

129. Differences in Health-Related Quality of Life among Patients with Heart Failure / I. Ventoulis, V. Kamperidis, M. R. Abraham [et al.]. – DOI 10.3390/medicina60010109. – Text : electronic // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.3390/medicina60010109>. – Published: 06.01.2024.

130. Discharge heart rate and β -blocker dose in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF registry / A. D. DeVore, X. Mi, R. J. Mentz [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2015.10.026 // *American heart journal*. – 2016. – Vol. 173. – Pp. 172–178.

131. Discrepancy between clinical guidelines and real-world management of heart failure with reduced ejection fraction at University Medical Center Ho Chi Minh City, Vietnam / H. V. Vu, T. D. Bui, H. A. Do [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-025-04964-6. – Text : electronic // *BMC cardiovascular disorders*. – 2025. – Vol. 25, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04964-6>. – Published: 14.07.2025.

132. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? / D. Kovar, C. P. Cannon, J. H. Bentley. [et al.]. – DOI 10.1002/clc.4960270207 // *Clinical cardiology*. – 2004. – Vol. 27, iss. 2. – Pp. 80–86.

133. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise / M. Packer, W. S. Colucci, J. D. Sackner-Bernstein [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.94.11.2793 // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, iss. 11. – Pp. 2793–2799.

134. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography / N. Aspromonte, M. Feola, A. B. Scardovi [et al.]. – DOI 10.2459/01.JCM.0000228690.40452.d3 // *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. – 2006. – Vol. 7, iss. 6. – Pp. 406–413.

135. Echocardiographic parameters associated with recovery in heart failure with reduced ejection fraction / M. A. Shah, M. A. Soofi, Z. Jafary [et al.]. – DOI 10.1111/echo.14859 // *Echocardiography*. – 2020. – Vol. 37, iss. 10. – Pp. 1574–1582.

136. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction / J. J. Goldberger, R. O. Bonow, M. Cuffe [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.047 // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 66, iss. 13. – Pp. 1431–1441.

137. Effect of beta-blocker therapy in patients with or without left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction / S. J. Joo, S. Y. Kim, J. H. Choi [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvaa029 // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7, iss. 6. – Pp. 475–482.

138. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial / H. J. Dargie. – DOI 10.1016/s0140-6736(00)04560-8 // Lancet. – 2001. — Vol. 357, iss. 9266. – Pp. 1385–1390.

139. 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.]. – DOI 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf // Circulation. – 2002. – Vol. 106, iss. 17. – Pp. 2194–2199.

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

141. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial / C. E. Angermann, G. Gelbrich, S. Störk [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.7635 // JAMA. – 2016. – Vol. 315, iss. 24. – Pp. 2683–2693.

142. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure / S. Sze, P. Pellicori, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-020-01792-w // Clinical research in cardiology. – 2021. – Vol. 110, iss. 8. – Pp. 1249–1258.

143. Effect of ivabradine in heart failure: a meta-analysis of heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction / N. Tóth, A. Soós, A. Váradi [et al.]. –

DOI 10.1139/cjpp-2020-0700 // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2021. – Vol. 99, iss. 11. – Pp. 1159–1174.

144. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) / MERIT-HF Study Group. – DOI 10.1016 / S0140–6736 (99) 04440–2 // Lancet. – 1999. – Vol. 353, iss. 9169. – Pp. 2001–2007.

145. Effect of oral b-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis / M. D. Aarvik, I. Sandven, T. B. Dondo [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvy034 // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 5, iss. 1. – Pp. 12–20.

146. Effect of Reducing Heart Rate on Outcomes in Patients With Reduced Ejection Fraction / W. R. Lan, S. I. Lin, F. C. Liao [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2021.03.050 // The American journal of cardiology. – 2021. – Vol. 150. – Pp. 77–81.

147. Effect of treatment with dapagliflozin is consistent across the range of body mass index in patients with HFrEF: an analysis of the DAPA-HF trial / P. Jhund, C. Adamson, S. E. Inzucchi [et al.]. – Text : electronic // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, iss. 11, suppl. 1. – URL: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)31300-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)31300-0). – Published: 16.03.2020.

148. Effectiveness and safety of four different beta-blockers in patients with chronic heart failure / B. Liu, R. Zhang, A. Zhang [et al.]. – DOI 10.1002/mco2.199. – Text : electronic // MedComm. – 2023. – Vol. 4, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1002/mco2.199>. – Published: 06.01.2023.

149. Effectiveness and safety of ivabradine in Chinese patients with chronic heart failure: an observational study / J. Zhou, Y. Xu, Z. Zheng [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.14581. – Text : electronic // ESC heart failure. – 2024. – Vol. 11, iss. 2. – Pp. 846–858. – URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14581>. – Published: 09.01.2024.

150. Effectiveness of a multidisciplinary disease management program on outcomes in patients with heart failure in China: a randomized controlled single center

study / Y. Chen, M. Funk, J. Wen [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrtlng.2017.10.002 // Heart & lung. – 2018. – Vol. 47, iss. 1. – Pp. 24–31.

151. Effects of carvedilol on left ventricular function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischaemic or non-ischaemic dilated cardiomyopathy / M. R. Bristow, E. M. Gilbert, W. T. Abraham [et al.] // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17, Abstract_Supplement. – P. 78.

152. Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure / S. Toyoda, A. Haruyama, S. Inami [et al.]. – DOI 10.1016/j.jjcc.2019.07.011 // Journal of cardiology. – 2020. – Vol. 75, iss. 2. – Pp. 140–147.

153. 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). MERIT-HF Study Group / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg [et al.]. – DOI 10.1001/jama.283.10.1295 // JAMA. – 2000. – Vol. 283, iss. 10. – Pp. 1295–1302.

154. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study / H. Krum, E. B. Roecker, P. Mohacsi [et al.]. – DOI 10.1001/jama.289.6.712 // JAMA. – 2003. – Vol. 289, iss. 6. – Pp. 712–718.

155. Effects of Ivabradine on Cardiac Remodeling in Patients With Stable Symptomatic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis / H. Wan, T. Huang, H. Zhang, Q. Wu. – DOI 10.1016/j.clinthera.2020.10.005 // Clinical therapeutics. – 2020. – Vol. 42, iss. 12. – Pp. 2289–2297.e0.

156. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy / J. C. Tardif, E. O'Meara, M. Komajda [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr311 // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, iss. 20. – Pp. 2507–2515.

157. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2012.01.020 //

Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, iss. 22. – Pp. 1938–1945.

158. Efficacy of ivabradine in heart failure patients with a high-risk profile (analysis from the SHIFT trial). / A. Abdin, M. Komajda, J. S. Borer [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.14455 // ESC heart failure. – 2023. – Vol. 10, iss. 5. – Pp. 2895–2902.

159. Expert Consensus on Ivabradine-based Therapy for Heart Rate Management in Chronic Coronary Syndrome and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in India / J. C. Mohan, I. Sathyamurthy, M. Panja [et al.]. – DOI 10.2174/1573403X19666230320105623 // Current cardiology reviews. – 2023. – Vol. 19, iss. 5. – Pp. 97–106.

160. Ferrari, R. Heart rate reduction in coronary artery disease and heart failure / R. Ferrari, K. Fox. – DOI 10.1038/nrcardio.2016.84 // Nature reviews. Cardiology. – 2016. – Vol. 13, iss. 8. – Pp. 493–501.

161. Feuerstein, T. J. β 1-Blockers Enhance Inotropy of Endogenous Catecholamines in Chronic Heart Failure / T. J. Feuerstein, E. Schlicker. – DOI 10.3389/fcvm.2021.639562. – Text : electronic // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – Vol. 8. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639562>. – Published: 04.06.2021.

162. Flanagan, S. The effectiveness of integrated care interventions in improving patient quality of life (QoL) for patients with chronic conditions. An overview of the systematic review evidence / S. Flanagan, S. Damery, G. Combes. – DOI 10.1186/s12955-017-0765-y. – Text : electronic // Health and quality of life outcomes. – 2017. – Vol. 15, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0765-y>. – Published: 29.09.2017.

163. Floras, J. S. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction / J. S. Floras, P. Ponikowski. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv087 // European heart journal. – 2015. – Vol. 36, iss. 30. – Pp. 1974–1982.

164. Foster, J. L. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction / J. L. Foster, R. V. Bobadilla. – DOI 10.1002/2327-

6924.12371 // Journal of the American Association of Nurse Practitioners. – 2016. – Vol. 28, iss. 11. – Pp. 576–582.

165. Fowler, M. B. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. – DOI 10.1016/j.amjcard.2004.01.004 // The American journal of cardiology. – 2004. – Vol. 93, iss. 9, suppl. 1. – Pp. 35–39.

166. Gilbert, E. M. Landmark studies: the Australia/New Zealand Heart Failure Collaborative Group (ANZ) Trial and the US Carvedilol Trials Program. – DOI 10.1016/j.amjcard.2004.01.024 // The American journal of cardiology. – 2004. – Vol. 93, iss. 9, suppl. 1. – Pp. 30–34.

167. Gill, P. EchoNoRMAL (Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart) Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. – DOI 10.1016/j.jcmg.2015.02.014 // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8, iss. 6. – Pp. 656–665.

168. Global disparities in prescription of guideline-recommended drugs for heart failure with reduced ejection fraction / J. Tromp, W. Ouwerkerk, T. K. Teng [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac103 // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, iss. 23. – Pp. 2224–2234.

169. Grande, D. The effects of heart rate control in chronic heart failure with reduced ejection fraction / D. Grande, M. Iacoviello, N. Aspromonte [et al.]. – DOI 10.1007/s10741-018-9704-1 // Heart failure reviews. – 2018. – Vol. 23, iss. 4. – Pp. 527–535.

170. Guideline-directed medical therapy in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study / W. W. Seo, J. J. Park, H. A. Park [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-030514. – Text : electronic // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030514>. – Published: 06.02.2020.

171. Heart failure management with β -blockers: can we do better? / M. T. de Oliveira Jr, R. Baptista, S. A. Chavez-Leal, M. G. Bonatto. – DOI

10.1080/03007995.2024.2318002 // Current medical research and opinion. – 2024. – Vol. 40, suppl. 1. – Pp. 43–54.

172. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum / L. H. Lund, B. Claggett, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1149 // European journal of heart failure. – 2018. – Vol. 20, iss. 8. – Pp. 1230–1239.

173. Heart rate and its reduction in chronic heart failure and beyond / A. Nikolovska Vukadinović, D. Vukadinović, J. Borer [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.902 // European journal of heart failure. – 2017. – Vol. 19, iss. 10. – Pp. 1230–1241.

174. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure / D. Kotecha, M. D. Flather, D. G. Altman [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2017.04.001 // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69, iss. 24. – Pp. 2885–2896.

175. Heart rate as a prognostic marker and therapeutic target in acute and chronic heart failure / F. Oliva, P. Sormani, R. Contri [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2017.09.191 // International journal of cardiology. – 2018. – Vol. 253. – Pp. 97–104.

176. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial / M. Böhm, K. Swedberg, M. Komajda [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(10)61259-7 // The Lancet. – 2010. – Vol. 376, iss. 9744. – Pp. 886–894.

177. Heart rate as an independent predictor of long term mortality of acute heart failure patients in sinus rhythm according to their ejection fraction: data from the AHEAD registry / J. Jarkovsky, J. Spinar, B. Tyl [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2020.04.022 // European journal of internal medicine. – 2020. – Vol. 78. – Pp. 88–94.

178. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study / M. Böhm, J. Borer, I. Ford [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-012-0467-8 // Clinical Research in Cardiology. – 2013. – Vol. 102, iss. 1. – Pp. 11–22.

179. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization / W. K. Laskey, I. Alomari, M. Cox [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.114.001626. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001626>. – Published: 22.04.2015.

180. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial / H. D. Düngen, L. Musial-Bright, S. Inkrot [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.121 // European journal of heart failure. – 2014. – Vol. 16, iss. 8. – Pp. 907–971.

181. Heart rate variability and the risk of heart failure and its subtypes in postmenopausal women: The Women's Health Initiative study / M. Baig, M. Moafi-Madani, R. Qureshi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0276585. – Text : electronic // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276585>. – Published: 25.10.2022.

182. Heart rate, beta-blocker use, and outcomes of heart failure with reduced ejection fraction / N. E. Ibrahim, N. K. Gaggin, A. Turchin [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvy011 // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 5, iss. 1. – Pp. 3–11.

183. High Nighttime Heart Rate is Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / C. L. Wang, Y. H. Chan, H. F. Lee [et al.]. – DOI 10.1536/ihj.19-403 // International heart journal. – 2020. – Vol. 61, iss. 2. – Pp. 289–294.

184. How Heart Rate Should Be Controlled in Patients with Atherosclerosis and Heart Failure / R. M. F. L. da Silva, A. S. R. Borges, N. P. Silva [et al.]. – DOI 10.1007/s11883-018-0757-3. – Text : electronic // Current atherosclerosis reports. – 2018. – Vol. 20, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0757-3>. – Published: 17.09.2018.

185. Howlett, J. G. The time has finally come to prioritize drug initiation before dose titration for patients with heart failure and reduced ejection fraction. – DOI

10.1002/ejhf.1936 // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, iss. 8. – Pp. 1483–1485.

186. Impact of ivabradine on the cardiac function of chronic heart failure reduced ejection fraction: Meta-analysis of randomized controlled trials / S. Bryan Richard, B. Huang, G. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/clc.23581 // Clinical cardiology. – 2021. – Vol. 44, iss. 4. – Pp. 463–471.

187. Impact of Left Ventricular Chamber Size on Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S. Ogawa, Y. Nagatomo, M. Takei [et al.]. – DOI 10.1536/ihj.21-486 // International heart journal. – 2022. – Vol. 63, iss. 1. – Pp. 62–72.

188. Impact of optimal heart rate on left ventricular reverse remodeling and functional improvement in patients with systolic heart failure / T. Izumida, T. Imamura, Y. Ueno [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-021-01864-5 // Heart and vessels. – 2021. – Vol. 36, iss. 11. – Pp. 1688–1693.

189. Importance of baseline heart rate as a predictor of cardiac functional recovery in newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction / A. Valika, K. Paprockas, D. Villines, M. R. Costanzo. – DOI 10.1002/clc.22937 // Clinical cardiology. – 2018. – Vol. 41, iss. 6. – Pp. 752–757.

190. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis / M. Komajda, M. Böhm, J. Borer [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1234 // European journal of heart failure. – 2018. – Vol. 20, iss. 9. – Pp. 1315–1322.

191. Influence of Baseline Characteristics, Operative Conduct, and Postoperative Course on 30-Day Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients With Left Ventricular Dysfunction: Results From the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial / K. Wrobel, S. R. Stevens, R. H. Jones [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932 // Circulation. – 2015. – Vol. 132, iss. 8. – Pp. 720–730.

192. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. D. Solomon, B. Claggett,

E. F. Lewis [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv464 // European heart journal. – 2016. – Vol. 37, iss. 5. – Pp. 455–462.

193. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Post Myocardial Infarction Prevents Inflammation-Associated Acute Cardiac Rupture / X. M. Gao, A. Tsai, A. Al-Sharea [et al.]. – DOI 10.1007/s10557-017-6717-2 // Cardiovascular drugs and therapy. – 2017. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 145–156.

194. Is Heart Rate Important for Patients With Heart Failure in Atrial Fibrillation? / D. Cullington, K. M. Goode, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jchf.2014.01.005 // JACC. Heart Failure. – 2014. – Vol. 2, iss. 3. – Pp. 213–220.

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

196. Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with β -blockers: results of a multicentric observational APULIA study / G. Riccioni, L. Masciocco, A. Benvenuto [et al.]. – DOI 10.1159/000355169 // Pharmacology. – 2013. – Vol. 92, iss. 5–6. – Pp. 276–280.

197. Ivabradine in patients with heart failure: a systematic literature review / Z. M. Khan, J. B. Briere, E. Olewinska [et al.]. – DOI 10.1080/20016689.2023.2262073. – Text : electronic // Journal of market access and health policy. – 2023. – Vol. 11, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1080/20016689.2023.2262073>. – Published: 04.10.2023.

198. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1406430 // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 371, iss. 12. – Pp. 1091–1099.

199. Ivabradine: Current and Future Treatment of Heart Failure / L. Thorup, U. Simonsen, D. Grimm, E. R. Hedegaard. – DOI 10.1111/bcpt.12784 // Basic and clinical pharmacology and toxicology. – 2017. – Vol. 121, iss. 2. – Pp. 89–97.

200. Kamisah, Y. Therapeutic Use and Molecular Aspects of Ivabradine in Cardiac Remodeling: A Review / Y. Kamisah, H. H. Che Hassan. – DOI

10.3390/ijms24032801. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms24032801>. – Published: 01.02.2023.

201. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / L. Froehlich, P. Meyre, S. Aeschbacher [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2019-315174 // Heart. – 2019. – Vol. 105, iss. 24. – Pp. 1884–1891.

202. Left Ventricular End-Systolic Diameter May Predict Persistent Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / T. Takada, Y. Nakata, K. Matsuura [et al.]. – DOI 10.1536/ihj.23-293 // International heart journal. – 2023. – Vol. 64, iss. 6. – Pp. 1095–1104.

203. Levey, A. S. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions / A. S. Levey, L. A. Stevens. – DOI 10.1053/j.ajkd.2010.02.337 // American journal of kidney diseases. – 2010. – Vol. 55, iss. 4. – Pp. 622–627.

204. 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, J. C. Tardif. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi190 // European heart journal. – 2005. – Vol. 26, iss. 10. – Pp. 967–974.

205. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers / R. Reibis, C. Jannowitz, M. Halle [et al.]. – DOI 10.1185/03007995.2014.977854 // Current medical research and opinion. – 2015. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 211–219.

206. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients / J. Cautela, J.-M. Tartere, A. Cohen-Solal [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1835 // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22, iss. 8. – Pp. 1357–1365.

207. Manolis, A. J. Diagnosing and treating stable angina: a contemporary approach for practicing physicians / A. J. Manolis, P. Collins, J. López-Sendón. – DOI

10.1080/14796678.2025.2479970 // *Future cardiology*. – 2025. – Vol. 21, iss. 5. – Pp. 291–303.

208. Mareev, Y. V. New clinical assessment scale - useful tool to analysis effect of treatment and prognosis of patients with heart failure / Y. V. Mareev, V. Y. Mareev // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 412.

209. McMurray, J. J. It is BEAUTIFUL we should be concerned about, not SIGNIFY: is ivabradine less effective in ischaemic compared with non-ischaemic LVSD? – DOI 10.1093/eurheartj/ehv190 // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36, iss. 31. – Pp. 2047–2049.

210. McMurray, J. J. V. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine / J. J. V. McMurray, M. Packer. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926 // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, iss. 9. – Pp. 875–877.

211. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry / S. J. Greene, J. Butler, N. M. Albert [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.04.070 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, iss. 4. – Pp. 351–366.

212. Medical treatment of heart failure with reduced ejection fraction: the dawn of a new era of personalized treatment? / P. Ameri, E. Bertero, C. Maack [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvab033 // *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 7, iss. 6. – Pp. 539–546.

213. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction - opportunities and challenges / C. N. Marti, G. C. Fonarow, S. D. Anker [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1351 // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21, iss. 3. – Pp. 286–296.

214. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure / F. A. McAlister, N. Wiebe, J. A. Ezekowitz [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006 // *Annals of internal medicine*. – 2009. – Vol. 150, iss. 11. – Pp. 784–794.

215. Murphy, S. P. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review / S. P. Murphy, N. E. Ibrahim, J. L. Januzzi Jr. – DOI 10.1001/jama.2020.10262 // JAMA. – 2020. – Vol. 324, iss. 5. – Pp. 488–504.

216. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial / J. Cleland, D. Pennell, S. Ray [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(03)13801-9 // The Lancet. – 2003. – Vol. 362, iss. 9377. – Pp. 14–21.

217. Natale, E. Decreasing heart rate in heart failure: pros and cons / E. Natale, A. Marsocci. – DOI 10.2459/JCM.0000000000000564 // Journal of cardiovascular medicine. – 2018. – Vol. 19, suppl. 1. – Pp. e96–e98.

218. Newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: timing, sequencing, and titration of guideline-recommended medical therapy / J. Malgic, M. I. Wilde, H. P. Brunner-La Rocca [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaf244 // European heart journal. – 2025. – Vol. 46, iss. 25. – Pp. 2394–2405.

219. Niznik, J. D. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review / J. D. Niznik, H. He, S. L. Kane-Gill. – DOI 10.1016/j.sapharm.2017.10.011 // Research in social and administrative pharmacy. – 2018. – Vol. 14, iss. 8. – Pp. 707–717.

220. Old and new equations for maximal heart rate prediction in patients with heart failure and reduced ejection fraction on beta-blockers treatment: results from the MECKI score data set / D. Magrì, M. Piepoli, G. Gallo [et al.]. – DOI 10.1093/eurjpc/zwac099 // European journal of preventive cardiology. – 2022. – Vol. 29, iss. 12. – Pp. 1680–1688.

221. OPTIHEART: determinants and prognostic importance of optimal medical treatment in patients with heart failure with reduced ejection fraction discharged from a heart failure clinic from 2018 to 2020 / A. Sharfo, A. Lahn Sørensen, E. Eik Nielsen [et al.]. – DOI 10.1080/08037051.2025.2481229. – Text : electronic // Blood pressure. – 2025. – Vol. 34, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2481229>. – Published: 31.05.2025.

222. Optimal Heart Rate Control Improves Long-Term Prognosis of Decompensated Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / M. L. Tsai, S. I. Lin, Y. C. Kao [et al.]. – DOI 10.3390/medicina59020348. – Text : electronic // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.3390/medicina59020348>. – Published: 12.02.2023.

223. Patterns of beta-blocker use and dose optimization among ambulatory heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF) attending public hospitals in Northeast Ethiopia: a multi-center cross-sectional study / M. Hassen, T. K. Ebsa, O. S. Muhammed [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-025-04501-5. – Text : electronic // *BMC cardiovascular disorders*. – 2025. – Vol. 25, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04501-5>. – Published: 23.01.2025.

224. Pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis / R. D. Turgeon, A. R. Barry, N. M. Hawkins [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2141 // *European journal of heart failure*. – 2021. – Vol. 23, iss. 4. – Pp. 578–589.

225. Pharmacotherapy of heart failure A.D. 2023. Expert opinion of Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, Polish Cardiac Society / J. D. Kasprzak, I. Gorczyca-Głowacka, M. Sobczak-Kaleta [et al.]. – DOI 10.33963/KP.a2023.0110 // *Kardiologia polska*. – 2023. – Vol. 81, iss. 5. – Pp. 537–556.

226. PHARMacy-based interdisciplinary program for patients with Chronic Heart Failure (PHARM-CHF): rationale and design of a randomized controlled trial, and results of the pilot study / U. Laufs, N. Griesse-Mammen, K. Krueger [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1213 // *European journal of heart failure*. – 2018. – Vol. 20, iss. 9. – Pp. 1350–1359.

227. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry / M. Komajda, J. Schöpe, S. Wagenpfeil [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1459 // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21, iss. 7. – Pp. 921–929.

228. Potentially inappropriate prescriptions in heart failure with reduced ejection fraction: ESC position statement on heart failure with reduced ejection fraction-specific inappropriate prescribing / S. E. Hadidi, G. Rosano, J. Tamargo [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvaa108 // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 8, iss. 2. – Pp. 187–210.

229. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study / T. K. Teng, J. Tromp, W. T. Tay [et al.]. – DOI 10.1016/S2214-109X(18)30306-1. – Text : electronic // The Lancet. Global health. – 2018. – Vol. 6, iss. 9. – URL: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30306-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30306-1). – Published: September 2018.

230. Prognostic role of β -blocker selectivity and dosage regimens in heart failure patients. Insights from the MECKI score database / S. Paolillo, M. Mapelli, A. Bonomi [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.775 // European journal of heart failure. – 2017. – Vol. 19, iss. 7. – Pp. 904–914.

231. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry / S. J. Li, U. Sartipy, L. H. Lund [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285 // Circulation. Heart failure. – 2015. – Vol. 8, iss. 5. – Pp. 871–879.

232. Quality of life in patients with heart failure and improved ejection fraction: one-year changes and prognosis / E. Zamora, B. González, J. Lupón [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.14098. – Text : electronic // ESC heart failure. – 2022. – Vol. 9, iss. 6. – Pp. 3804–3813. – URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14098>. – Published: 02.08.2022.

233. Quality of life of patients with heart failure: integrative review / M. Marques de Sousa, J. dos Santos Oliveira, M. J. G. Oliveira Soares [et al.]. – DOI 10.5205/reuol.10544-93905-1-RV.1103201720. – Text : electronic // Journal of Nursing UFPE on line. – 2017. – Vol. 11, iss. 3. – Pp. 1289–1298. – URL: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/13505/16241>. – Published: March 2017.

234. Rain, C. Is carvedilol better than other beta-blockers for heart failure? / C. Rain, G. Rada. – DOI 10.5867/medwave.2015.6168. – Text : electronic // Medwave. – 2015. – Vol. 15, suppl. 1. – URL: <https://doi.org/10.5867/medwave.2015.6168>. – Published: 27.06.2015.

235. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease / Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group // Lancet. – 1997. – Vol. 349, iss. 9049. – Pp. 375–380.

236. Real-life indications to ivabradine treatment for heart rate optimization in patients with chronic systolic heart failure / L. Tondi, G. Fragasso, R. Spoladore [et al.]. – DOI 10.2459/JCM.0000000000000661 // Journal of cardiovascular medicine. – 2018. – Vol. 19, iss. 7. – Pp. 351–356.

237. Real-World Effectiveness of Ivabradine in Chinese Patients with Chronic Heart Failure: Interim Analysis of the POSITIVE Study / Z. Jingmin, X. Yamei, Z. Yuhui [et al.]. – DOI 10.1007/s40256-021-00500-x // American journal of cardiovascular drugs. – 2022. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 345–354.

238. Real-world research on beta-blocker usage trends in China and safety exploration based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) / Y. Yan, W. An, S. Mei [et al.]. – DOI 10.1186/s40360-024-00815-w. – Text : electronic // BMC pharmacology and toxicology. – 2024. – Vol. 25, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40360-024-00815-w>. – Published: 14.11.2024.

239. Reasons for lack of improvement in treatment with evidence-based therapies in heart failure / B. Bozkurt // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73. – Pp. 2384–2387.

240. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2014.10.003 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, iss. 1. – Pp. 1–39.e14.

241. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.]. – DOI 10.1016/j.euje.2005.12.014 // European journal of echocardiography. – 2006. – Vol. 7, iss. 2. – Pp. 79–108.

242. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. / K. F. Docherty, L. Shen, D. Castagno [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1682 // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 528–538.

243. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehp358 // European heart journal. – 2009. – Vol. 30, iss. 19. – Pp. 2337–2345.

244. Remme, W. J. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure EvaluationN trial (CARMEN)--rationale and design / W. J. Remme. – DOI 10.1023/a:1011166919718 // Cardiovascular drugs and therapy. – 2001. – Vol. 15, iss. 1. – Pp. 69–77.

245. Resting heart rate in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction treated with beta-blockers / K. D. Varian, X. Ji, J. L. Grodin [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.12931. – Text : electronic // ESC heart failure. – 2020. – Vol. 7, iss. 5. – Pp. 3049–3058. – URL: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12931>. – Published: 05.08.2020.

246. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery / S. Bangalore, Y. Guo, Z. Samadashvili [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021168 // Circulation. – 2016. – Vol. 133, iss. 22. – Pp. 2132–2140.

247. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry / M. Lainščak, I. Milinković, M. Polovina [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1645 // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, iss. 1. – Pp. 92–102.

248. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II) / T. Simon, M. Mary-Krause, C. Funck-Brentano, P. Jaillon. – DOI 10.1161/01.cir.103.3.375 // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, iss. 3. – Pp. 375–380.

249. Singh, B. N. CIBIS, MERIT–HF and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta–adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2001. – Vol. 6, iss. 2. – Pp. 107–110.

250. Subclassification of left ventricular hypertrophy based on dilation stratifies coronary artery disease patients with distinct risk / B. T. Huang, Y. Peng, W. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/eci.12320 // *European journal of clinical investigation*. – 2014. – Vol. 44, iss. 10. – Pp. 893–901.

251. Sulman, D. What role for cardiac imaging in chronic coronary syndromes: review of the literature in light of the latest recommendations / D. Sulman, S. Manzo-Silberman. – DOI 10.1093/ehjimp/qyaf112. – Text : electronic // *European heart journal. Imaging methods and practice*. – 2025. – Vol. 3, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyaf112>. – Published: 20.08.2025.

252. Survival analysis of heart failure patients: a case study / T. Ahmad, A. Munir, S. H. Bhatti [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0181001. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, iss. 7. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181001>. – Published: 20.07.2017.

253. Tanabe, K. Heart failure with recovered ejection fraction / K. Tanabe, T. Sakamoto. – DOI 10.1007/s12574-018-0396-2 // *Journal of echocardiography*. – 2019. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 5–9.

254. Target Doses of Heart Failure Medical Therapy and Blood Pressure: Insights From the CHAMP-HF Registry / P. A. Peri-Okonny, X. Mi, Y. Khariton [et al.]. – DOI 10.1016/j.jchf.2018.11.011 // *JACC. Heart failure*. – 2019. – Vol. 7, iss. 4. – Pp. 350–358.

255. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial / CIBIS-II Investigators and Committies // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, iss. 9146. – Pp. 9-13.

256. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A. J. Ludman, K. Dworzynski [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.h910. – Text : electronic // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>. – Published: 04.03.2015.

257. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers / S. D. Thackray, J. M. Ghosh, G. A. Wright [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2006.07.007 // *American heart journal*. – 2006. – Vol. 152, iss. 4. – Pp. 713.e9–713.e13.

258. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / M. Packer, M. R. Bristow, J. N. Cohn [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199605233342101 // *The New England journal of medicine*. – 1996. – Vol. 334, iss. 21. – Pp. 1349–1355.

259. The effect of ivabradine therapy on dilated cardiomyopathy patients with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, T. Lv, J. Zhou [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2023.1149351. – Text : electronic // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2023. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1149351>. – Published: 17.10.2023.

260. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF / J. Wikstrand, H. Wedel, D. Castagno, J. J. McMurray. – DOI 10.1111/joim.12141 // *Journal of internal medicine*. – 2014. – Vol. 275, iss. 2. – Pp. 134–143.

261. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures / A. Bilbao, A. Escobar, L. García-Perez [et al.]. – DOI 10.1186/s12955-016-0425-7. – Text : electronic // *Health and quality of life outcomes*. – 2016. – Vol. 14. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0425-7>. – Published: 17.02.2016.

262. The mortality benefit of carvedilol versus bisoprolol in patients with heart failure with reduced ejection fraction / K. H. Choi, G. Y. Lee, J. O. Choi [et al.]. – DOI 10.3904/kjim.2018.009 // The Korean journal of internal medicine. – 2019. – Vol. 34, iss. 5. – Pp. 1030–1039.

263. Time to benefit of heart rate reduction with ivabradine in patients with heart failure and reduced ejection fraction / M. Böhm, A. Abdin, J. Slawik [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2870 // European journal of heart failure. – 2023. – Vol. 25, iss. 8. – Pp. 1429–1435.

264. Timely and individualized heart failure management: need for implementation into the new guidelines / A. Abdin, J. Bauersachs, N. Frey [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-021-01867-2 // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Vol. 110, iss. 8. – Pp. 1150–1158.

265. Tolerability, Efficacy, and Safety of Bisoprolol vs. Carvedilol in Japanese Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - The CIBIS-J Trial / H. Tsutsui, S. I. Momomura, T. Masuyama [et al.]. – DOI 10.1253/circj.CJ-18-1199 // Circulation journal. – 2019. – Vol. 83, iss. 6. – Pp. 1269–1277.

266. Transparency in drug regulation: public assessment reports in Europe and Australia / P. Papathanasiou, L. Brassart, P. Blake [et al.]. – DOI 10.1016/j.drudis.2016.06.025 // Drug discovery today. – 2016. – Vol. 21, iss. 11. – Pp. 1806–1813.

267. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association / B. Bozkurt, A. J. S. Coats, H. Tsutsui [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2115 // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23, iss. 3. – Pp. 352–380.

268. Vakhitova, E. B. Quality of life and exercise tolerance in patients with Chronic heart failure: focus on heart rate / E. B. Vakhitova, O. M. Khromtsova. – DOI

10.34660/INF.2024.68.28.113 // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference, Beijing, 09 октября 2024 года. – Beijing, 2024. – Pp. 138–144.

269. Willenheimer, R. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial / R. Willenheimer, B. Silke // The British Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 12, iss. 6. – Pp. 448–454.

270. Yndigegn, T. Beta-blocker therapy after myocardial infarction guided by left ventricular ejection fraction: is 50 the new 40? / T. Yndigegn, T. Jernberg. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvaa084 // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7, iss. 6. – Pp. 483–485.

271. Zhang, D. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis / D. Zhang, W. Wang, F. Li. – DOI 10.1503/cmaj.160050 // CMAJ. – 2016. – Vol. 188, iss. 15. – Pp. E384–E392.

272. Zhang, D. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis / D. Zhang, X. Shen, X. Qi. – DOI 10.1503/cmaj.150535 // CMAJ. – 2016. – Vol. 188, iss. 3. – Pp. E53–E63.

273. β -Blockers and 1-Year Postdischarge Mortality for Heart Failure and Reduced Ejection Fraction and Slow Discharge Heart Rate / J. J. Park, H. A. Park, H. J. Cho [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.118.011121. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011121>. – Published: 13.02.2019.

Приложение А. Сводная таблица визитов

	V ₁	V ₂ 2 нед	V ₃ 1 мес	V ₄ 3 мес	V ₅ 6 мес
Объективное исследование с оценкой констант (АД, ЧСС)	X	X	X	X	X
Измерение веса и роста	X				
Общий и биохимический анализ крови	X				X
ЭКГ	X				X
Эхо-КГ	X				X
Тест 6-минутный ходьбы	X				X
Оценка динамика клинического состояния по шкале ШОКС	X				X
Оценка КЖ по опроснику MLHFQ	X				X
Определения электролитов и креатинина с расчетом СКФ	X				X
Определение BNP	X				X
Рандомизация	X				
Оценка безопасности и переносимости лечения		X	X	X	X
Оценка приверженности лечению	X		X	X	X

Приложение Б. Анкета оценки качества жизни

Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы.

Варианты ответов:

0 - нет;

1 - очень мало;

2 – мало;

3 - умеренно;

4 – много;

5 - очень много

Обведите выбранную цифру в каждой строке

Что мешало Вам жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца:

1. Отеки голеней, стоп	0 1 2 3 4 5	Физическая шкала
2. Необходимость отдыхать днем	0 1 2 3 4 5	
3. Трудность подъема по лестнице	0 1 2 3 4 5	
4. Трудность работать по дому	0 1 2 3 4 5	
5. Трудность с поездками вне дома	0 1 2 3 4 5	
6. Нарушение ночного сна	0 1 2 3 4 5	
7. Чувство нехватки воздуха	0 1 2 3 4 5	
8. Чувство слабости, вялости	0 1 2 3 4 5	
9. Ограничения в диете	0 1 2 3 4 5	Социально- психологи- ческая шкала
10. Снижение заработка	0 1 2 3 4 5	
11. Необходимость лежать в больнице	0 1 2 3 4 5	

12.Трудность общения с друзьями	0 1 2 3 4 5	
13.Необходимость платить за лечение и уход	0 1 2 3 4 5	
14 Побочные действия лекарств	0 1 2 3 4 5	
15.Чувство обузы для родных	0 1 2 3 4 5	
16.Чувство потери контроля	0 1 2 3 4 5	
17.Чувство беспокойства	0 1 2 3 4 5	
18. Ухудшение внимания, памяти	0 1 2 3 4 5	
19. Чувство депрессии	0 1 2 3 4 5	
20. Невозможность заниматься спортом, хобби	0 1 2 3 4 5	
21. Сексуальные нарушения	0 1 2 3 4 5	
Общее количество полученных баллов		

Ф.И.О. _____ № _____ Группа _____

Дата заполнения «__» _____ 20__ г.

При заполнении опросника максимально возможное количество баллов -105, из них 40 – по ФШ, 65 – по СПШ.

Приложение В. Опросник Мориски-Грина

ОТВЕТИТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, НА СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ:

	Обведите / подчеркните правильный ответ	
Забывали ли Вы когда-нибудь принять препараты?	Да	Нет
Относитесь ли Вы иногда невнимательно к времени приема лекарств?	Да	Нет
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	Да	Нет
Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарства, пропускаете ли Вы его следующий прием?	Да	Нет

За каждый отрицательный ответ «НЕТ» 1 балл

Ф.И.О. _____

№ _____ Визит _____

Дата « ____ » _____ 20 ____ г.

**Приложение Г. Шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в
модификации Мареева В.Ю.**

БАЛЛЫ	0	1	2	3
Одышка	нет	при нагрузке	в покое	
Изменился вес за неделю	нет	увеличился		
Перебои в работе сердца	нет	есть		
Положение в постели	горизонтальное	с приподнятым головным концом (2 подушки)	просыпается от удушья	сидя
Набухшие шейные вены	нет	лежа	стоя	
Хрипы в легких	нет	нижние отделы (до 1/3)	до лопаток (до 2/3)	Над всей поверхностью легких
Ритм галопа	нет	есть		
Увеличение печени	нет	до 5 см	более 5 см	
Отеки	нет	пастозность	отеки	анасарка
САД	>120	100-120	<100	

Приложение Д. Тест с шестиминутной ходьбой

Функциональный класс	6-минутная дистанция (м)
I ФК	426-550
II ФК	300-425
III ФК	150-300
IV ФК	менее 150