

На правах рукописи

ПРИКОЛОТА АЛИНА ВАДИМОВНА

**ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ,
УМЕНЬШАЮЩИЕ ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ,
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк-2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой организации и технического обеспечения аварийно-спасательных работ государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты»

Ушаков Алексей Витальевич,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая организация: ГУ ЛНР «**Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки**», г. Луганск, МЗ ЛНР

Защита состоится «27» декабря 2019 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «22» ноября 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Налетов С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем современной кардиологии (Воронков Л. Г., 2012; Dodd K. et al., 2018). ХСН приобрела характер глобальной пандемии и в настоящее время в мире около 26-28 миллионов больных страдают ХСН (Голосова А. Н. и соавт., 2018; Dúbrava J., 2016). Полагают, что у 1 из 5 лиц общей популяции в возрасте > 40 лет в течение последующей жизни разовьется ХСН (Канорский С.Г. и соавт., 2016; Meade С.М. et al., 2018). Также считается, что примерно 1 из 5 уже имеющих ХСН больных погибнет в течение ближайшего года (Лясникова Е.А. и соавт., 2016; Norris С.М. et al., 2016). У больных с ХСН развиваются инвалидизирующие клинические проявления, нередко рефрактерные к лечению, требующие повторных госпитализаций и значительно ухудшающие качество жизни (Мареев Ю.В. и соавт., 2017; Oliva F. et al., 2016). 4-летняя смертность лиц с ХСН достигает 50 % (Терещенко С.Н. и соавт., 2012; Tondi L. et al., 2018). Высокая распространенность и неблагоприятный прогноз, сравнимый с таковым при онкологических поражениях, делают задачу улучшения выбора тактики ведения лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ весьма актуальной (Ждан В. М. и соавт., 2016; Tsutsui H. et al., 2016). Одним из перспективных подходов к ее решению является использование препаратов, позволяющих уменьшить чрезмерно повышенную у многих больных частоту сердечных сокращений (ЧСС) (Резник Е.В. и соавт., 2018; Yip A.M. et al., 2016). Устойчивая склонность к тахикардии при ХСН с низкой ФВ ЛЖ выявляется у больных как с синусовым ритмом, так и с фибрилляцией предсердий (Самарина А.С. и соавт. 2018; Badu-Boateng С. et al., 2018); механизмы ее развития достаточно многообразны (Соколов А.А. и соавт., 2018; Chow S.L. et al., 2018). Персистирующая тахикардия рассматривается сейчас как один из независимых критериев неблагоприятного прогноза у лиц с ХСН (Суджаева О.А., 2016; Zivlas С. et al., 2017). Представлены данные о благоприятных эффектах уменьшения ЧСС на фоне лечения на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (Тарловская Е.И. и соавт., 2013; Veenis J.F. et al., 2019).

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что уменьшение избыточно высоких значений ЧСС считается одной из целей лечения лиц с ХСН, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными (Терещенко С.Н. и соавт., 2016; Scorcu G. et al., 2018). Малочисленны и неоднозначны данные о динамике ЧСС (в том числе, полученные при повторном проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ)) на фоне лечения (Дереглазова Ю.А. и соавт., 2016; Packer M., 2019). Отсутствует единая точка зрения на факторы, предрасполагающие к развитию персистирующей тахикардии у лиц с ХСН (Шостак Н.А. и соавт., 2016; Wahlberg K. et al., 2019). Остается недостаточно ясной связь ЧСС с особенностями титрования β -адренергических блокаторов (β -АБ), включая темп титрования, а также достигаемые дозировки β -АБ (Трегубов В.Г. и

соавт., 2016; Hidalgo F. et al., 2018). Дискутабелен ряд вопросов применения блокатора *If*-каналов синусового узла ивабрадина (в частности, возможности сочетанного титрования с β -АБ, назначения ивабрадина еще до применения β -АБ и др.) (Трухан Д.И., 2016; Bielecka-Dabrowa A. et al., 2018). Не разработаны критерии прогнозирования эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у лиц с ХСН (Шалаев С.В., 2015; Mengesha H.G. et al., 2017).

С учетом этого, продолжение исследований, направленных на уточнение факторов риска развития устойчивой тахикардии при ХСН, а также улучшение тактики применения препаратов, уменьшающих ЧСС, у этой категории больных, имеет высокую актуальность.

Цель исследования – повысить качество медикаментозной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью при низкой фракции выброса левого желудочка с синусовым ритмом за счет оптимизации лечебных подходов, уменьшающих частоту сердечных сокращений.

Задачи исследования:

1. У больных с ХСН при синусовом ритме изучить клинико-лабораторные показатели и структурно-функциональные параметры ЛЖ; оценить связь ЧСС, оцениваемой как в кабинете врача, так и по данным ХМ ЭКГ, с особенностями клинической картины при ХСН.

2. На основе проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установить и обосновать факторы риска развития устойчивой тахикардии у больных с ХСН при синусовом ритме.

3. В проспективном наблюдении с использованием данных парных ХМ ЭКГ оценить динамические особенности ЧСС у больных с ХСН на фоне применения различных вариантов лечения с использованием препаратов, уменьшающих ЧСС (карведилол, ивабрадин, дигоксин, амиодарон).

4. Провести сравнительное исследование применения двух режимов назначения β -АБ у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ при синусовом ритме с ЧСС > 80 ударов в минуту, включая как изолированный прием карведилола, так и его использование в сочетании с блокатором *If*-каналов синусового узла ивабрадином.

5. Установить особенности титрования карведилола при его сочетанном применении с ивабрадином; оценить влияние комбинации ивабрадина с карведилолом на темп титрования β -АБ, достигаемую при этом дозировку β -АБ, а также гемодинамические и клинические характеристики больных.

6. Разработать и обосновать критерии эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих синусовый ритм с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Объект исследования: больные с ХСН с низкой (< 40 %) и промежуточной (40-49 %) ФВ ЛЖ.

Предмет исследования: клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных с ХСН, показатели структуры и функции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования, показатели ХМ ЭКГ, включая

минимальную, средненочную, среднесуточную, среднедневную и максимальную ЧСС, 2-недельная динамика этих показателей на фоне применения различных режимов ЧСС-снижающей терапии, 12-месячная динамика изученных клинико-лабораторных и инструментальных параметров на фоне применения β -АБ, используемого изолированно или в сочетании с ивабрадином.

Научная новизна исследования

В исследовании у больных с ХСН с синусовым ритмом продемонстрирована связь ЧСС покоя и особенностей ЧСС, выявляемых при ХМ ЭКГ, с полом и возрастом больных, стадией и функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности, уровнями ФВ ЛЖ, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), наличием сахарного диабета 2 типа. Впервые установлены факторы риска развития устойчивой тахикардии у лиц с ХСН с синусовым ритмом. При ХМ ЭКГ продемонстрированы более низкие уровни максимальной ЧСС у лиц с более тяжелыми вариантами ХСН (с высоким ФК, при наличии ИБ стадии, при низкой ФВ ЛЖ) в сравнении с менее тяжелыми, что отражает истощение механизмов регуляции ЧСС. Впервые в проспективном исследовании продемонстрированы возможности успешного устранения тенденции к гипотензии, имеющейся у больных с низкой ФВ ЛЖ, при устранении персистирующей тахикардии на фоне назначения ивабрадина, что в последующем позволяло начать применение β -АБ. Установлена связь эффективности лечения, направленного на уменьшение ЧСС, с такими факторами, как назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, доза β -АБ, степень снижения ЧСС в процессе лечения, перенесенный передний Q-ИМ. Впервые разработаны и обоснованы критерии эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно синусовый ритм с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН.

Теоретическая и практическая значимость работы

С учетом установленных и обоснованных факторов риска развития устойчивой тахикардии улучшено понимание механизмов регуляции ЧСС у лиц с ХСН при синусовом ритме. На основании изучения данных парных ХМ ЭКГ получены новые данные об особенностях динамики ЧСС у больных с ХСН на фоне применения различных вариантов ЧСС-снижающей терапии. Проведенное на фоне стандартного лечения постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ при синусовом ритме с ЧСС > 80 ударов в минуту сопоставление двух вариантов титрования β -АБ – изолированного приема карведилола или его использования в сочетании с ивабрадином – позволило установить наличие у ивабрадина потенциального дополнительного положительного эффекта – способности улучшать подходы к назначению и титрованию β -АБ.

Методология и методы исследования: клинические (расспрос и физикальное исследование, в т.ч. оценка ЧСС в кабинете врача); лабораторные (определение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, аминотрансфераз, липидных фракций, креатинина крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации), инструментальные (измерение артериального давления (АД), электрокардиограмма покоя, ХМ ЭКГ с оценкой минимальной,

средненочной, среднесуточной, среднедневной и максимальной ЧСС, эхокардиография с оценкой параметров структуры и функции ЛЖ), статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Больные с ХСН и синусовым ритмом в сравнении со здоровыми лицами имеют более высокие уровни ЧСС, включая как измеренные в кабинете врача, так и выявленные по данным ХМ ЭКГ (в т.ч. минимальную, средненочную, среднесуточную, среднедневную и максимальную ЧСС); среди лиц с ХСН уровни ЧСС зависят от пола больных, их возраста, степени тяжести ХСН, величины ФВ ЛЖ, наличия перенесенного ИМ и сахарного диабета 2 типа.

2. Применение в дополнение к стандартному лечению ивабрадина – как изолированно, так и в сочетании с другими ЧСС-снижающими препаратами (карведилолом, дигоксином, амиодароном) – удовлетворительно переносится больными с ХСН и синусовым ритмом; сочетанное использование этих лекарственных средств способствует более быстрому и значительному уменьшению ЧСС и, в ряде случаев, улучшению переносимости физических нагрузок.

3. Совместное титрование β -АБ и блокатора *If*-каналов синусового узла ивабрадина у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ обеспечивает более быстрое устранение устойчивой синусовой тахикардии, позволяет уменьшить выраженность и длительность периода снижения АД на начальном этапе титрования, что сопровождается ускорением темпа титрования и достижением более высоких дозировок β -АБ; сочетание двух ЧСС-снижающих препаратов обеспечивает дополнительные благоприятные гемодинамические и клинические эффекты.

4. Более высокой эффективности от применения препаратов, снижающих ЧСС, можно ожидать у больных, перенесших передний Q-ИМ, при низкой ФВ ЛЖ, имеющих синусовый ритм с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту, при выборе комбинации β -АБ и ивабрадина, достижении в процессе титрования дозы β -АБ ≥ 50 % от целевой, снижении в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность данных, представленных в диссертации, основывается на использовании современных, метрологически поверенных, средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях «Актуальні питання клінічної кардіології» (Донецьк, 2009); «Аспекти клінічної кардіології» (Донецьк, 2010); «Актуальні питання клінічної кардіології» (Донецьк, 2011); IX, XI, XIII Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2009; 2011; 2012); Российский Национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015); «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2017);

«Актуальные вопросы терапии: на стыке специальностей» (Донецк, 2017); «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2019); 17th Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiology (Lisbon, 2013); «Heart Failure 2014» Scientific Meeting by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (Athens, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 печатная работа. 2 главы в монографиях «Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике» «Фибрилляция/трепетание предсердий в клинической практике». 10 статей: 3 из которых включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Украины для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук и 1 статья – в зарубежном рецензируемом издании, включенном в Scopus. 9 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов, 2 из которых зарубежных.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения, Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, Дорожной клинической больницы станции Донецк, Института неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака, а также в педагогический процесс ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела методов исследования и характеристики больных, 3 разделов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 236 ссылок (из них 138 латиницей), иллюстрирована 37 рисунками и 2 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 138 больных (77 мужчин и 61 женщина, средний возраст $62,6 \pm 10,3$ года) с ХСН II-III ФК с синусовым ритмом (имевших ЧСС в покое > 70 ударов в минуту) при уровнях ФВ ЛЖ $\leq 49\%$. Период проспективного наблюдения составил от 2 до 5 лет (в среднем $3,9 \pm 1,3$ года). Группа контроля включала 35 практически здоровых лиц, имевших ЧСС в покое > 70 ударов в минуту и сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту. Среди больных с ХСН артериальная гипертензия имела место в 86,8% случаев, перенесенный ИМ в анамнезе был в 84,1% наблюдений, сахарный диабет 2 типа – в 29,7%, хроническая болезнь почек – в 26,7% случаев. ХСН в начале наблюдения относилась ко II ФК у 28,3% больных, к III ФК – у 71,7%; ко ПА стадии – у 34,1%, к ПБ стадии – у 65,9%. Уровни ФВ ЛЖ составляли $< 40\%$ (низкая ФВ ЛЖ) в 73,9% случаях, в 26,1% они были в пределах 40-49% (промежуточная ФВ ЛЖ).

У всех пациентов оценивали жалобы, проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, проводили стандартные общеклинические

и биохимические лабораторные исследования (в т.ч. определяли уровни глюкозы, креатинина, гликозилированного гемоглобина, аминотрансфераз, липидных фракций, подсчитывали скорость клубочковой фильтрации). Во всех случаях выполняли ЭКГ и эхокардиографическое исследование (с определением параметров структуры и функции ЛЖ, в соответствии с общепринятыми требованиями). Особое внимание уделяли оценке уровней ЧСС, которую проводили как в кабинете врача (в покое, после 15-минутного отдыха, троекратно, результат усредняли), так и (у 76 больных) в ходе ХМ ЭКГ (с оценкой минимальной, средненочной, среднесуточной, среднедневной и максимальной ЧСС) в динамике, на фоне применения ЧСС-снижающих препаратов.

Для оценки эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС, были выполнены два отдельных исследования. В первом из них у 62 больных до начала применения таких препаратов (в частности, карведилола, ивабрадина, дигоксина и амиодарона) и на фоне их применения в течение 2 недель выполняли парные ХМ ЭКГ с детальным анализом параметров ЧСС, также в динамике оценивали особенности клинической картины (ФК ХСН, дистанцию 6-минутной ходьбы).

Во втором исследовании у 72 постинфарктных больных с ФВ ЛЖ < 40% при исходной ЧСС в покое > 80 ударов в минуту проводили сравнительную оценку особенностей титрования карведилола (был избран среди β -АБ как один из наиболее изученных представителей этого класса препаратов (Евдокимов и соавт., 2019; Zhang X. et al., 2016)) при его изолированном или сочетанном с ивабрадином использовании. ЧСС-снижающие препараты во всех случаях добавлялись к используемой стандартной терапии ХСН. Мотивом для проведения этого исследования явилось предположение о том, что добавление к β -АБ второго снижающего ЧСС при синусовом ритме препарата (блокатора *I_f*-каналов синусового узла – ивабрадина) может благоприятно сказаться на результатах титрования β -АБ при ХСН (в частности, повысить достигаемую при титровании дозировку β -АБ). Особое внимание в ходе этого исследования обращали на тщательность процесса титрования карведилола (с соблюдением всех требований, содержащихся в Рекомендациях (Мареев В. Ю. и соавт., 2018; Yancy C.W. et al., 2018)), оценку динамики ЧСС (измеряемой в этом исследовании в кабинете врача), изменения дозировок карведилола и ивабрадина, переносимость лечения. Продолжительность этого исследования составила от 6 до 12 месяцев (в среднем, $8,5 \pm 2,4$ месяца). Протокол этого исследования схематично представлен на рисунке 1.

К моменту начала наблюдения больные по разным причинам длительно (все более 2 месяцев) не принимали β -АБ; ранее они также не принимали ивабрадин. Всем больным в добавление к стандартному лечению назначали карведилол, начиная со стартовой дозы 3,125 мг 2 раза в сутки с ее удвоением каждые 2 недели (при возможности), целевой дозой считали 50 мг/сут (или максимальную переносимую в пределах этой целевой). Группа А (39 человек) получала только карведилол, группа В (33 больных) с 1-2 дня титрования карведилола (после установления переносимости первых доз β -АБ) получала ивабрадин в дозе 10 мг/сутки в 2 приема; спустя 1 месяц на фоне стандартного титрования

карведилола при сохранении ЧСС > 70 в минуту дозу ивабрадина увеличивали до 15 мг/сутки в 2 приема.



Рисунок 1. Схема протокола применения у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ карведилола (группа А) и сочетания карведилола с ивабрадином (группа В)

У всех больных до начала наблюдения, еженедельно в течение первого месяца, ежемесячно в течение первых 3 месяцев и далее с интервалами в 3 месяца, а также при завершении наблюдения регистрировали ЧСС в покое, показатели АД и побочные эффекты лечения. До начала и при завершении наблюдения выполняли стандартные общеклинические и лабораторные исследования, эхокардиографические исследования, проводили тест с 6-минутной ходьбой, оценивали ФК ХСН.

Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007. Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, или медианы с верхним и нижним квартилями ($Me [LQ;UQ]$) в случае распределения, которое отличается от нормального. Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков-t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального-непараметрический U-критерий Манна-Уитни. С целью установления факторов риска развития тахикардии у больных с ХСН, а также для определения критериев эффективности применения ЧСС-снижающих препаратов использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера, а также критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных с ХСН при синусовом ритме уровни ЧСС, измеренной как в кабинете врача, так и при ХМ ЭКГ, были отчетливо более высокими в сравнении с лицами контрольной группы (см. рисунок 2).

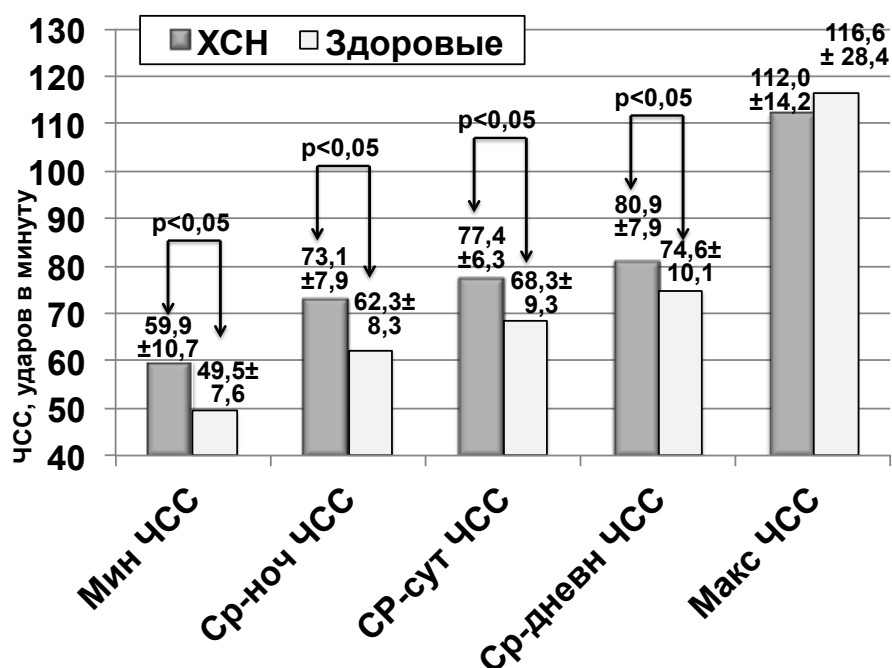


Рисунок 2. Особенности ЧСС, выявляемые при ХМ ЭКГ, у больных с ХСН и лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение).

Примечание. Достоверность различий между группами указана стрелками.

Среднее количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту у больных с ХСН оказалось достоверно выше (в 1,6 раза, $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. Среди больных с ХСН уровни ЧСС были выше у женщин в сравнении с мужчинами (среднесуточные величины $79,8 \pm 8,9$ против $72,6 \pm 6,8$ ударов в минуту, соответственно), у лиц в возрасте ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми (соответственно, $79,6 \pm 7,1$ против $74,3 \pm 8,6$ ударов в минуту); величины ЧСС нарастали по мере увеличения ФК и стадии ХСН, по мере снижения ФВ ЛЖ; они также зависели от перенесенного ИМ (среднесуточные величины – $81,7 \pm 6,8$ против $75,9 \pm 5,6$ ударов в минуту, соответственно) и от наличия сахарного диабета 2 типа ($80,4 \pm 8,4$ против $79,9 \pm 10,2$ ударов в минуту, соответственно), все $p < 0,05$. Полученные данные о более высоких уровнях ЧСС у женщин по сравнению с мужчинами, а также о связи ЧСС со степенью тяжести ХСН и с наличием диабета находят соответствия в литературных источниках (Дадашова Г.М., 2016; Tsutsui H. et al., 2016). По данным проведенного статистического анализа, факторами риска развития тахикардии у больных с ХСН при синусовом ритме явились уровни ФВ ЛЖ < 40%, перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q, женский пол, возраст ≥ 60 лет, и наличие сахарного диабета 2 типа.

При оценке данных парных ХМ ЭКГ, проводившихся с интервалом в 2 недели на фоне применения разных вариантов ЧСС-снижающей терапии (изолированное использование ивабрадина или карведилола, их комбинация,

сочетания ивабрадина с дигоксином или с амиодароном – рисунок 3), отмечено, что использование ивабрадина по степени ЧСС-снижающего эффекта оказалось сравнимым с влиянием карведилола. Применение ивабрадина в течение 2 недель (в отличие от карведилола) сопровождалось увеличением дистанции 6-минутной ходьбы.

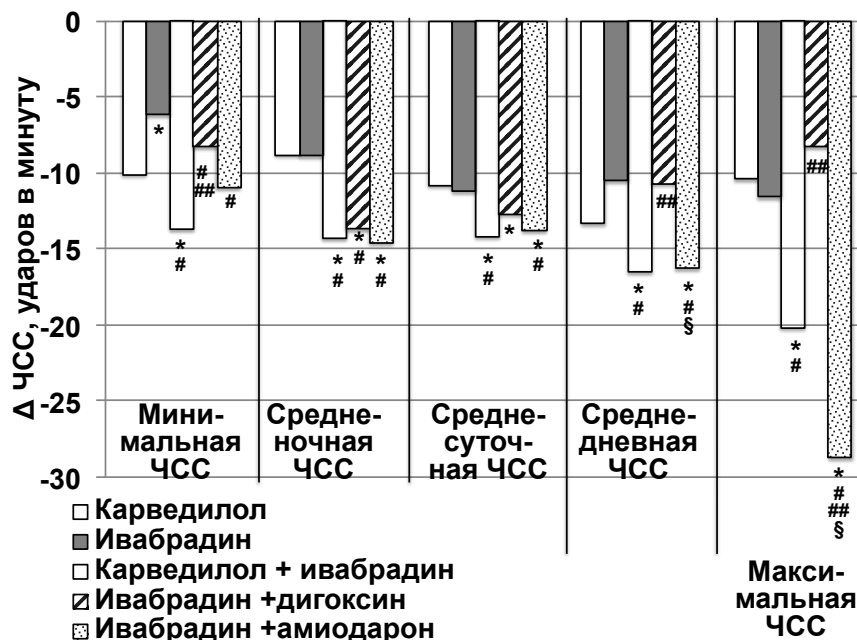


Рисунок 3. Степень снижения (Δ) ЧСС при повторных ХМ ЭКГ у лиц с ХСН на фоне применения различных вариантов использования ЧСС-снижающих препаратов.

Примечания: 1) * – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими изолированно карведилол, достоверны, $p < 0,05$; 2) # – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими изолированно ивабрадин, достоверны, $p < 0,05$; 3) ## – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими карведилол с ивабрадином, достоверны, $p < 0,05$; 4) § – различия соответствующего показателя в сравнении с лицами, получавшими ивабрадин с дигоксином, достоверны, $p < 0,05$.

Комбинированное назначение карведилола и ивабрадина обеспечивало более значительное снижение ЧСС по сравнению с отдельным применением каждого из этих препаратов. О подобных данных также сообщают другие исследователи (Абдуллаев А.А. и соавт., 2017; Ghadimi N. et al., 2019). Уменьшение количества эпизодов тахикардии при использовании сочетанного или отдельного применения этих лекарственных средств было сравнимым. Комбинированное лечение также обеспечивало положительный эффект на дистанцию 6-минутной ходьбы. Сочетанное применение ивабрадина и дигоксина (у лиц с противопоказаниями к назначению β -АБ) продемонстрировало умеренный ЧСС-снижающий эффект и приемлемый уровень безопасности без развития эпизодов брадикардии и клинически значимых побочных эффектов. Комбинация ивабрадина с амиодароном (при наличии противопоказаний к приему β -АБ в сочетании с наличием жизнеопасных желудочковых аритмий) также показала достаточно высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. ЧСС-снижающий эффект этого лечения был наиболее выраженным. В различных

вариантах применения продемонстрирована приемлемая безопасность ивабрадина. Лишь в 1 из 46 случаев его назначения имело место развитие фосфенов и в 1 случае – возникновение эпизодов брадикардии (при комбинации с амиодароном). Частота развития фосфенов на фоне ивабрадина в данном исследовании оказалась ниже, чем в сообщениях (Дусчанова З.А. и соавт., 2018; Tsutsui H. et al., 2016), это может быть связано с относительно небольшой продолжительностью наблюдения за больными. В литературе представлены данные о возможности индукции эпизодов фибрилляции предсердий на фоне применения ивабрадина (Терещенко С.Н. и соавт., 2012; Vocchi E.A. et al., 2019), что не подтверждается в настоящем исследовании (единственный случай развития такой аритмии зарегистрирован при сочетанном использовании ивабрадина с дигоксином у больного, имевшего ФВ ЛЖ 32 % и выраженную дилатацию левого предсердия). Ивабрадин не оказывал влияния на наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию. В ряде случаев, когда из-за имевшейся у больных тенденции к гипотонии назначение β -АБ было невозможно, использование ивабрадина посредством нивелирования тахикардии уже в течение 2 недель позволяло улучшить показатели АД. Это, в свою очередь, в 66,7 % таких наблюдений дало возможность начать применение β -АБ. Ряд авторов рассматривают этот эффект ивабрадина как весьма благоприятный с учетом важнейшей роли β -АБ в лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ (Королева А.А. и соавт., 2019; Tsutsui H. et al., 2016). Механизм такого влияния ивабрадина может быть связан с улучшением энергетических возможностей миокарда при устранении тахикардии (Шалаев С.В. и соавт., 2015; Usman A. et al., 2019).

По данным проведенного в настоящей работе сравнительного исследования особенностей титрования карведилола при его изолированном или сочетанном с ивабрадином использовании у 72 постинфарктных больных с ФВ ЛЖ < 40% при исходной ЧСС в покое > 80 ударов в минуту отмечено, что переносимость обоих лечебных режимов была удовлетворительной. Из побочных эффектов ивабрадина в 2 случаях из 33 были слабо выраженные преходящие фосфены; побочные эффекты карведилола также были умеренными и транзиторными. Выраженной брадикардии и клинически значимых нарушений проводимости на фоне лечения отмечено не было. О благоприятном профиле переносимости ивабрадина и β -АБ при их длительном применении также сообщают и (Абдуллаев А.А. и соавт., 2017; Ghadimi N. et al., 2019). Устойчивое снижение ЧСС определялось в обеих группах, более выраженным оно оказалось в группе комбинированного лечения. Разница в ЧСС покоя между группами в ходе лечения составляла около 7-8 ударов в минуту. Отмечено, что первые недели-месяцы титрования карведилола ассоциировались с умеренным преходящим снижением АД (максимальное снижение систолического АД – на 7-9,5 мм рт.ст.). Менее выраженным и длительным этот период был в группе комбинированного приема карведилола с ивабрадином, чем в группе изолированного приема карведилола. Представленный эффект ивабрадина может быть весьма важным, поскольку позволит обеспечить более благоприятные условия для титрования β -АБ у лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ (Шостак Н.А. и соавт., 2018; Glezer M., 2018).

Более значимое снижение ЧСС (в пределах безопасных границ) в сочетании с менее выраженным и длительным снижением АД в группе сочетанного приема карведилола и ивабрадина ассоциировались с ускорением темпа титрования β -АБ, а также с достижением более высоких его дозировок в процессе титрования – в сравнении со значениями аналогичных параметров в группе изолированного приема β -АБ (различия в дозах карведилола между группами составляли от 7 до 15 мг в сутки). Кроме того, лечение, включавшее комбинацию карведилола с ивабрадином, в сравнении с лечением, включавшим только карведилол, ассоциировалось с более выраженными благоприятными эффектами на дистанцию 6-минутной ходьбы, уровни ФВ ЛЖ, дилатацию ЛЖ и ФК ХСН (рисунок 4).

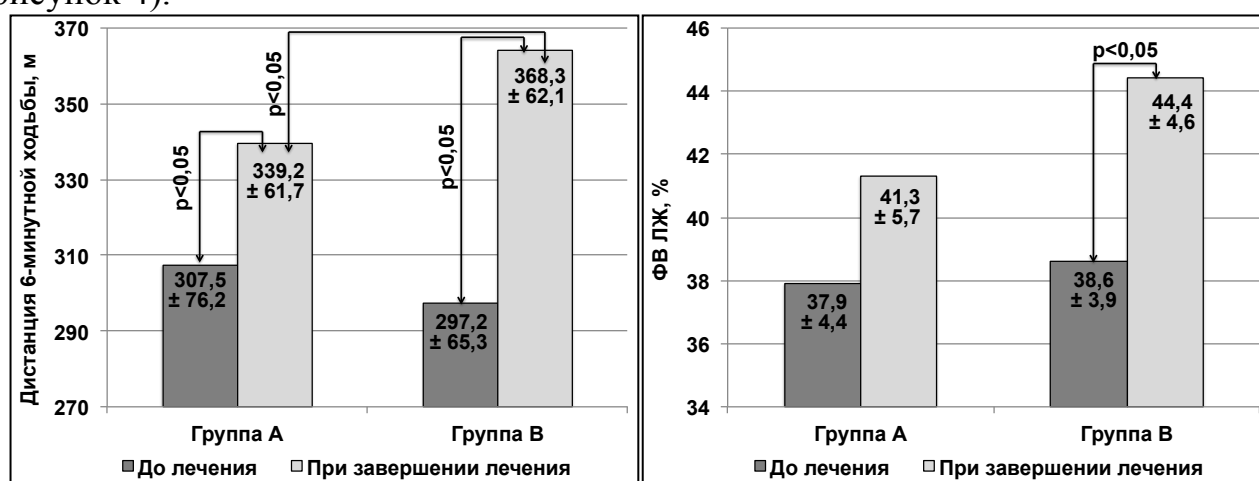


Рисунок 4. Динамика уровней дистанции 6-минутной ходьбы и ФВ ЛЖ в группах А (карведилол) и В (карведилол + ивабрадин) на фоне лечения. *Примечание.* Достоверность различий ($p < 0,05$) указана стрелками.

Продемонстрирована связь между позитивными эффектами лечения и достигнутыми в ходе наблюдения уровнями ЧСС: при достижении ЧСС < 70 ударов в минуту результаты лечения оказались более благоприятными. Связь благоприятных эффектов лечения со степенью выраженности снижения ЧСС на фоне применения β -АБ показана в нескольких работах (Ждан В. М. и соавт., 2016; Komajda M. et al., 2019); относительно наличия такой связи для применения ивабрадина данные различных исследователей неоднозначны (Пономарева А.И. и соавт., 2016; Kassi M. et al., 2018). По данным проведенного статистического анализа, критериями эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих исходно синусовый ритм с ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН, оказались назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ ≥ 50 % от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний Q-ИМ.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных с ХСН и синусовым ритмом установлены и обоснованы факторы риска развития устойчивой тахикардии; по

данным длительного проспективного наблюдения разработаны критерии эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС.

1. У больных с ХСН при синусовом ритме уровни ЧСС, измеренной как в кабинете врача, так и при ХМ ЭКГ, были отчетливо более высокими в сравнении с лицами контрольной группы. Среднее количество эпизодов тахикардии с ЧСС > 100 ударов в минуту у больных с ХСН оказалось достоверно выше (в 1,6 раза, $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. Среди больных с ХСН уровни ЧСС были выше у женщин в сравнении с мужчинами, у лиц в возрасте ≥ 60 лет в сравнении с более молодыми; величины ЧСС нарастали по мере увеличения ФК и стадии ХСН, а также по мере снижения ФВ ЛЖ; они также зависели от наличия перенесенного ИМ и от сахарного диабета 2 типа.

2. Факторами риска развития тахикардии у больных с ХСН при синусовом ритме явились уровни ФВ ЛЖ < 40%, перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q, женский пол, возраст ≥ 60 лет, и наличие сахарного диабета 2 типа.

3. Назначение различных вариантов ЧСС-снижающей терапии у лиц с ХСН с частотой синусового ритма в покое ≥ 70 ударов в минуту (изолированное использование ивабрадина или карведилола, их комбинация, сочетания ивабрадина с дигоксином или с амиодароном), при строгом учете показаний к их назначению и тщательном отборе больных, удовлетворительно переносилось; на фоне их применения имели место устойчивое уменьшение ЧСС (по данным парных ХМ ЭКГ, наиболее выраженное в группах сочетанного приема ивабрадина с карведилолом и ивабрадина с амиодароном), снижение количества эпизодов тахикардии и улучшение переносимости физических нагрузок.

4. По данным длительного проспективного наблюдения, применение карведилола совместно с ивабрадином, в добавление к стандартному лечению ХСН с низкой ФВ ЛЖ, было безопасным и эффективным; по сравнению с использованием только карведилола, его сочетание с ивабрадином ассоциировалось с более быстрым устранением устойчивой тахикардии и менее выраженным и длительным периодом снижения АД на начальном этапе титрования дозы β -АБ.

5. Комбинированное применение карведилола с ивабрадином сопровождалось ускорением темпа титрования дозы β -АБ, достижением более высоких дозировок карведилола, а также более выраженными благоприятными эффектами на дистанцию 6-минутной ходьбы, уровни ФВ ЛЖ, дилатацию ЛЖ и ФК ХСН.

6. Критериями эффективности и безопасности применения препаратов, снижающих ЧСС, у постинфарктных больных с низкой ФВ ЛЖ, имеющих синусовый ритм с исходной ЧСС > 80 ударов в минуту и получающих стандартное лечение ХСН, явились: назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для работы врачей-кардиологов и терапевтов стационаров и поликлиник с целью улучшения лечебной тактики у больных с ХСН при синусовом ритме рекомендуется использование установленного перечня факторов риска развития устойчивой тахикардии, а также критериев эффективности и безопасности применения препаратов, уменьшающих ЧСС. Наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием для оптимизации подходов, направленных на устранение устойчивой тахикардии, рекомендуется оценка уровней ЧСС по данным ХМ ЭКГ (включая минимальную, средненочную, среднесуточную, среднедневную и максимальную ЧСС). Повышенный риск развития синусовой тахикардии у больных с ХСН определяется при уровнях ФВ ЛЖ $< 40\%$, наличии в анамнезе перенесенного переднего ИМ с патологическим зубцом Q, у лиц женского пола, в возрасте ≥ 60 лет и у имеющих сахарный диабет 2 типа. Больным с ХСН и низкой ФВ ЛЖ с синусовым ритмом при ЧСС ≥ 70 ударов в минуту в покое, которым ввиду наличия тенденции к гипотензии применение β -АБ противопоказано, рекомендуется назначение ивабрадина с целью уменьшения ЧСС; это может способствовать преодолению гипотензии и потенциально создаст условия для возможного начала лечения β -АБ. Больным с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, имеющим синусовый ритм с ЧСС > 80 ударов в минуту, рекомендуется титрование β -АБ проводить совместно с ивабрадином; это обеспечит при удовлетворительной переносимости ускорение темпа титрования β -АБ и достижение более высокой его дозы в процессе титрования. К критериям эффективности выбора ЧСС-снижающей терапии у больных с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с синусовым ритмом отнесены: назначение комбинации β -АБ и ивабрадина, достигнутая в процессе титрования доза β -АБ $\geq 50\%$ от целевой, снижение в процессе лечения ЧСС на ≥ 10 ударов в минуту, а также перенесенный передний Q-ИМ.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Монографии

1. Другие лечебные подходы при ХСН [А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, Е.В.Щукина, И.Н. Цыба, А.В. Приколота, Е.С. Головкина]. – Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике; под ред. Дядыка А.И., Багрия А.Э. – Львов: Медицина світу, 2009. – Раздел III. – Гл.32. – С. 395-400.

2. Сердечная недостаточность [Дядык А.И., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В., Приколота А.В., Багрий В.А.]. – Фибрилляция / трепетание предсердий в клинической практике; под ред. проф. А.И. Дядыка. – Донецк, 2017. – Гл. 20. – С.236-243.

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

3. Приколота А.В. Влияние ивабрадина на систолическую функцию левого желудочка у постинфарктных больных / А.В. Приколота // Зб.ст. «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2010. – Вип.14, Т.1 – С.82-85.

4. Оценка результатов титрования карведилола изолированно и в сочетании с ивабрадином у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Щукина Е.В., Багрий А.Э., Самойлова О.В., Приколота О.А., Ефременко В.А., Маловичко С.И., Приколота А.В. // Университетская клиника. – 2015. – Т.11, №1. – С. 57-59.

5. Влияние ивабрадина на титрование карведилола у постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка / А.Э. Багрий, А.В. Приколота, Е.В. Щукина, О.А. Приколота, И.В. Ракитская // Университетская клиника. – 2019. – №3 (32). – С. 57-59.

6. Addition of ivabradine to β -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study / Bagriy A.E., Schukina E.V., Samoilova O.V., Pricolota O.A., Malovichko S.I., Pricolota A.V., Bagriy E.A. // Adv. Ther. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P.108-119.

Публикации в других изданиях

7. Влияние ивабрадина на показатели систолической функции левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Багрий А.Э., Приколота О.А., Гуков А.Г., Щукина Е.В., Приколота А.В., Багрий Е.А. // Международный вестник медицины. – 2009. – Т.2, №1-2. – С.45-47.

8. Все ли сделано для оптимизации терапии ХСН: накапливаем опыт применения ивабрадина / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В. // Здоровье Украины. – 2014. – № 1 (32). – С.14.

9. Клиническая характеристика, оценка качества диагностики и тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / Дядык А.И., Щукина Е.В., Приколота О.А., Ракитская И.В., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Стуликова Е.Л., Мельник Ю.А., Калуга А.А., Приколота А.В., Маловичко С.И., Суровцева Н.Л., Шевченко А.С. // Университетская клиника. – 2017. – № 3 (24). – С.70-75

Публикации апробационного характера

10. Основные подходы к лечению постинфарктных больных / Дядык А.И., Багрий А.Э., Воробьев А.С., Мальцев С.В., Цыба Н.Ю., Кононова Н.В., Приколота А.В., Багрий Е.А. // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної кардіології». – Донецьк, 2009. – С. 26-37.

11. Влияние ивабрадина на показатели систолической функции левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Багрий А.Э., Приколота О.А., Гуков А.Г., Щукина Е.В., Приколота А.В., Багрий Е.А. // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної кардіології». – Донецьк, 2009. – С. 8-9.

12. Приколота О.А. Влияние ивабрадина на диастолическую функцию левого желудочка у пожилых пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Приколота О.А., Багрий А.Э., Приколота А.В. // Матер. наук.-практ. «Аспекти клінічної кардіології». – Донецьк, 2010. – С.20-23.

13. Оценка показателей диастолической функции левого желудочка на фоне терапии ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца / Самойлова О.В., Щукина Е.В., Приколота А.В., Багрий Е.А., Лукашенко Л.В., Цыба И.Н. //

Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної кардіології». – Донецьк, 2011. – С. 27-29.

14. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов пожилого возраста с хронической ИБС сердца на фоне терапии ивабрадином / Самойлова О. В., Приколота А. В., Багрий Е. А., Лукашенко Л. В., Щукина Е. В., Зайцева О. Е. // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток 1. – Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2011. – С.146-147.

15. Целевая доза β -адреноблокаторов или целевая частота сердечных сокращений у больных с хронической сердечной недостаточностью ? / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В. // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2012. – С.144-145.

16. Сравнительный анализ результатов титрования карведилола изолированно и в сочетании с ивабрадином у пост-инфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Маловичко С.И., Приколота А.В. // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2012. – С.144.

17. Оценка эффективности комбинированного применения β -адреноблокаторов и ивабрадина у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Самойлова О.В., Приколота А.В., Гуков А.Г., Приколота О.А. // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Москва, 22-25 сентября, 2015. – С. 83.

18. Применение ивабрадина у больных хронической сердечной недостаточностью с нарушением систолической функции левого желудочка в сочетании с карведилолом / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота А.В., Приколота О.А., Ракитская И.В. // Электронный сборник матер. ежегодной научно-практ. конф. «Актуальные вопросы терапии: на стыке специальностей». – Донецк, 2017. – С.200-201.

19. Ивабрадин у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка и гипотензией / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота А.В., Приколота О.А., Маловичко С.И., Ефременко В.А., Хоменко М.В. // Университетская клиника. – 2017 (Приложение). – Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь». – Донецк, 2017. – С.13-14.

20. Addition of ivabradine to carvedilol reduces duration of carvedilol uptitration and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure / Bagriy A.E., Shchukina E.V., Malovichko S.I., Prikolota A.V. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013.– Vol.61. – P.10S. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1665016>.

21. Ivabradine in patients with chronic heart failure and low blood pressure / Bagriy A.E., Shchukina E.V., Samoilo O.V., Pricolota O.A., Malovichko S.I., Gukov A.G., Vorobiev A.S., Prikolota A.V., Bagriy E.A. // Eur. J. Heart Fail. – 2014.– Vol.16 (Suppl.2). – P. 264. (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.93_18/pdf).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
β-АБ	β- адренергический блокатор
ИМ	инфаркт миокарда
ЛЖ	левый желудочек
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений

Подписано в печать 18.10.2017. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 268. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua