

Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение)

Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, А.В. Жито[✉]
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
 Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[✉]azhito77@mail.ru

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин смертности среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Современные терапевтические методы лечения пациентов с ХСН не всегда обеспечивают значимое улучшение основных промежуточных и конечных исходов. Согласно нейрогуморальной теории развития ХСН, антагонизм симпатoadренальной системы β-адреноблокаторами (β-АБ) является патогенетически обоснованным, а препараты данной группы одни из основных в лечении ХСН. Подбор пульсурежающей терапии у больных с ХСН ишемического генеза часто может быть затруднен в связи с развитием нежелательных побочных эффектов β-АБ, их непереносимостью и/или в связи с наличием противопоказаний при тяжелой коморбидной патологии. В настоящей статье приводится клинический случай эффективного назначения препарата группы ингибиторов if-каналов ивабрадин в комбинации с β-АБ пациенту с ХСН с сохранной фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ишемическая болезнь сердца, ивабрадин, частота сердечных сокращений, тахикардия.

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Ильгисонис И.С. и др. Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение). CardioСоматика. 2019; 10 (3): 79–84. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190544

Clinical Case

Positive effect of if-channel's blocker ivabradine therapy in a patient with ischemic chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and hereditary thrombophilia (clinical case)

Iurii N. Belenkov, Elena V. Privalova, Irina S. Ilgisonis, Iuliia I. Naymann, Alexey V. Zhito[✉]
 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[✉]azhito77@mail.ru

Abstract

Chronic heart failure is one of the leading causes of mortality among patients with cardiovascular diseases. Current therapeutic methods for treating patients with chronic heart failure do not always provide a significant improvement in main intermediate and final outcomes. According to the neurohumoral theory of chronic heart failure development, an antagonism of the sympathoadrenal system with β-blockers is pathogenetically substantiated, and the drugs of this group are one of the first-line treatment for chronic heart failure. The selection of heart rate-reducing therapy in patients with chronic heart failure caused by ischemia, can often be difficult due to development of β-blockers side effects, β-blockers intolerance and/or due to the presence of contraindications at severe comorbid pathology. This article presents a clinical case of an effective administration of ivabradine, a drug of if-channel inhibitors group, in combination with β-blockers to a patient with chronic heart failure with a preserved ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, chronic heart failure with preserved ejection fraction, coronary heart disease, ivabradine, heart rate, tachycardia.

For citation: Belenkov Iu.N., Privalova E.V., Ilgisonis I.S. et al. Positive effect of if-channel's blocker ivabradine therapy in a patient with ischemic chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and hereditary thrombophilia (clinical case). Cardiosomatics. 2019; 10 (3): 79–84. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190544

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой грозное осложнение кардиальной патологии и одну из ведущих причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН в последние годы постепенно увеличивается как в России, так и в мире [1–4]. Высокая частота повторных госпитализаций, необходимость большого объема терапевтического воздействия, инвалидизация пациентов с ХСН обуславливают большую и прогрессивно возрастающую не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость патологии для общественного здравоохранения и популяции в целом [5]. Однако, несмотря на широкий арсенал современных фармагентов, оптимально подобранную терапию, отдаленный прогноз таких пациентов, особенно с тяжелыми стадиями заболевания, зачастую остается неблагоприятным [6, 7]. Вследствие этого закономерно возникает вопрос о необходимости не только поиска новых препаратов и схем лечения ХСН, но и оптимизации уже существующих средств лечения в соответствии с современными представлениями о патогенезе ХСН и ее исходов.

Одной из наиболее частых причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Учитывая критическое значение диастолы в отношении кровенаполнения коронарного русла (продолжительность диастолы обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений – ЧСС), очевидно, что пациенты с ИБС с нецелевой высокой ЧСС (70 уд/мин и более) имеют худший прогноз по сравнению с пациентами, достигшими оптимальной ЧСС (менее 70 уд/мин) [8–10]. Таким образом, одной из ключевых точек приложения медикаментозной коррекции ХСН ишемического генеза является пульсурежение, в первую очередь посредством использования β -адреноблокаторов (β -АБ), что улучшает промежуточные (выраженность диастолической дисфункции миокарда левого желудочка – ЛЖ, объем предсердий) и конечные точки (летальность, частота развития декомпенсации ХСН) у таких пациентов [11–13]. Однако у части больных достигнуть целевой ЧСС на фоне максимальных доз β -АБ, вероятно, в силу избыточной активации симпатoadrenalной системы не удастся. У другой же части больных использование β -АБ противопоказано либо невозможно достичь их рекомендованных доз (нарушение атриовентрикулярной проводимости, тяжелая бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, непереносимость препаратов и др.). Такие больные представляют собой когорту пациентов, которые смогли бы получить дополнительную терапевтическую выгоду от пульсурежения другими препаратами, в том числе блокатором if -каналов – ивабрадином. Целесообразность и эффективность применения ивабрадина доказаны не только с патогенетической точки зрения [14, 15], но и клинически оправданы, согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований у пациентов с ХСН [16] и ИБС [17].

В настоящее время алгоритмические клинические рекомендации, подкрепленные результатами многоцентровых исследований, разработаны только для одного из гемодинамических вариантов ХСН – с низкой фракцией выброса ЛЖ (ХСН-нФВЛЖ). Например, рандомизированное клиническое исследование эффективности применения ивабрадина у пациентов с ХСН-нФВЛЖ продемонстрировало высокую клиническую ценность ивабрадина в виде до-

стоверного снижения числа повторных госпитализаций по поводу ХСН, летальности от нее (SHIFT) [18]. Это послужило основанием в 2016 г. включить ивабрадин в Рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов для пациентов с ХСН-нФВЛЖ при ФВЛЖ $\leq 35\%$, наличии синусового ритма с ЧСС ≥ 70 уд/мин на фоне приема максимально переносимых доз β -АБ [19].

Особым клиническим вариантом ХСН является ХСН с сохранной ФВЛЖ (ХСН-сФВЛЖ) как следствие значимого ремоделирования ЛЖ с формированием его диастолической дисфункции. Последний пересмотр отечественных и европейских рекомендаций по лечению ХСН 2016 и 2017 гг. соответственно не дает полного представления о терапевтической коррекции ХСН-сФВЛЖ. В связи с отсутствием масштабных статистически достоверных исследований по применению ивабрадина у пациентов с ХСН-сФВЛЖ данный препарат пока не включен в официальные европейские и российские рекомендации для этой группы больных, что объясняет недостаточный опыт его применения у данной категории пациентов. Вместе с тем в силу общности патогенетических механизмов различных гемодинамических вариантов ХСН и в связи с описанными плеотропными эффектами целесообразно обсуждать применение ивабрадина и в группе пациентов с ХСН-сФВЛЖ ишемического генеза, не достигающих оптимальной ЧСС на фоне применения β -АБ и/или при их непереносимости.

В данной статье приводится клиническое наблюдение пациента с ХСН-сФВЛЖ с распространенным атеросклерозом и генетически доказанной тромбофилией. У него отмечались повторные ишемические события различной локализации: коронарное русло (инфаркт миокарда – ИМ от 2008 г.), периферический бассейн – брахиоцефальные артерии (БЦА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) от 2017 г.; также больной страдает облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (оперативное лечение в 2012 г.).

Пациент П., 56 лет, наблюдается в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с 2017 г. Последняя госпитализация – сентябрь 2018 г., когда он обратился с жалобами на усиление дискомфорта в грудной клетке и одышки при незначительной физической нагрузке (ходьба в ускоренном темпе на расстояние около 250 м в течение нескольких минут), купирующиеся при ее прекращении, головокружение при резкой смене положения тела (быстрый переход из горизонтального в вертикальное положение). Также пациент отмечал нарастание общей слабости, утомляемости, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Из сопутствующей патологии – хронический бронхит курильщика, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь желудка вне обострения, распространенный остеохондроз позвоночника.

Сбор анамнеза был затруднен в связи с выраженными мнестическими нарушениями на фоне энцефалопатии смешанного генеза.

С молодого возраста (с 17 лет) курит до 20 сигарет в день (индекс пачка-лет 39). Профессиональные вредности и отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы отрицал. Из анамнеза известно, что ориентировочно с 40 лет (с 2002 г.) стал отмечать появление транзиторных подъемов артериального давления до 150/80 мм рт. ст., типичной

картины стенокардии – сжимающих, давящих болей в левой половине грудной клетки и за грудиной, возникающих при физической нагрузке (ускоренная ходьба) и в покое с положительной реакцией на 1–2 введения подъязычно динитрата изосорбида. Медицинской документации за период до 2015 г. не представлено. С указанными жалобами наблюдался амбулаторно по месту жительства, получал регулярную кардиоваскулярную терапию, однако названия препаратов не помнит. С 2005 г. присоединилась клиническая картина перемежающейся хромоты с постепенным снижением дистанции безболевого ходьбы до 200 м. Со слов больного, в 2008 г. перенес ИМ с типичной клинической симптоматикой, проходил стационарное лечение; тогда визуализация коронарного русла не проводилась; рекомендована консервативная терапия, на фоне чего состояние пациента оставалось стабильным. В 2012 г. при плановом динамическом обследовании подтверждено многосудистое поражение артериального русла (артерии нижних конечностей, брахиоцефального, коронарного русла). В связи с прогрессированием клинической картины перемежающейся хромоты в феврале 2012 г. выполнена операция бедренно-подколенного шунтирования (БПШ) синтетическим протезом справа с последующим тромбозом шунта (известно также со слов). В сентябре 2012 г. плановая эверсионная эндартерэктомия слева; рекомендован прием препаратов бисопролол – 1,25 мг, лозартан – 25 мг, клопидогрел – 75 мг; ацетилсалициловая кислота (АСК) – 100 мг. В декабре 2015 г. в связи с нарастанием одышки госпитализирован в кардиохирургическое отделение УКБ №1. По результатам обследования: коронарная ангиография – окклюзия проксимального отдела правой коронарной артерии (ПКА), 60% стеноз огибающей артерии (ОА); ультразвуковая доплерография (УЗДГ) БЦА – зона реконструкции слева без стенозов, стеноз левой наружной сонной артерии 80%, справа без стенозов; эхокардиография (ЭхоКГ) – размеры камер сердца в норме, ФВ 56%, гипокинез базальных отделов заднеперегородочной области ЛЖ; мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и сосудов – окклюзия НПА справа, стеноз левой НПА 60%, окклюзия БПШ справа, окклюзия обеих ПБА. Тогда же проведено бифуркационное аортобедренное шунтирование синтетическим протезом; рекомендован прием клопидогрела – 75 мг, периндоприла – 5 мг, индапамида – 2,5 мг, метопролола тартрата – 50 мг, амлодипина – 5 мг, аторвастатина – 40 мг с положительным эффектом в виде увеличения дистанции безболевого ходьбы до 400 м, при этом на высоте нагрузки возникали ангинозные боли. В течение 1,5 года пациент чувствовал себя относительно удовлетворительно, стабильно, наблюдался амбулаторно. В апреле 2017 г. госпитализирован в ГКБ им. М.Е. Жадкевича с диагнозом: ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, эфферентная моторная афазия, псевдобульбарная дизартрия, правосторонний легкой степени выраженности гемипарез (подтверждено по результатам магнитно-резонансной томографии). При УЗДГ БЦА – появление нового стеноза (слева внутренняя сонная артерия – ВСА 60%), в остальном – без динамики; проводилась терапия аспирином – 75 мг, эналаприлом – 10 мг, метопролола сукцинатом – 100 мг, аторвастатином – 40 мг. Однако в сентябре 2017 г. амбулаторно при контрольной УЗДГ БЦА выявлена отрицательная динамика – окклюзия общей сонной артерии и ВСА слева, остальные стенозы – без существенной динамики.

Рис 1. ЭКГ пациента П., 20.10.2017.
Fig. 1. ECG of patient P., 20.10.2017.

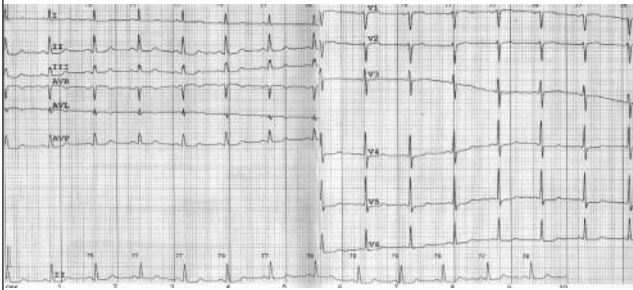
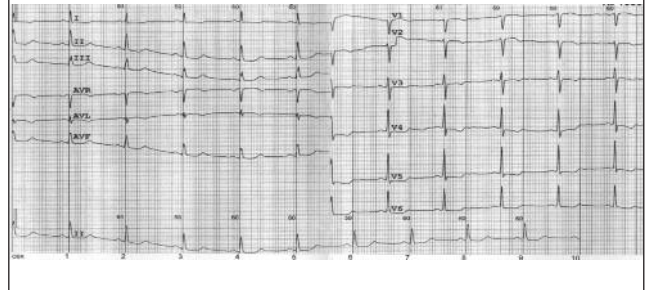


Рис 2. ЭКГ пациента П, 11.09.2018.
Fig. 2. ECG of patient P., 11.09.2018.



Эхокардиографические показатели пациента П. в динамике 2017–2018 гг.
Dynamics of echocardiographic indicators of patient P., 2017–2018

Эхокардиографический показатель	08.09.2017	05.09.2018	Норма
ЛЖ, см	4,8	4,9	До 5,5
Межжелудочковая перегородка, см	1,0–1,1	1,1	До 1,1
Задняя стенка, см	1,15	1,1	До 1,1
ФВ, %	55	58	55 и выше
Правый желудочек, см	2,5	2,4	До 2,6
Левое предсердие, мл	65	60	До 60
Правое предсердие, мл	45	45	До 60
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	37	34	29–34
Е/А	0,7	1,14	От 1
Митральный клапан	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Аортальный клапан	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Трикуспидальный клапан	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Клапан легочной артерии	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Локальная сократимость	Зон гипокинеза не выявлено	Зон гипокинеза не выявлено	
Систолическое давление в правом желудочке, мм рт. ст.	Признаков легочной гипертензии нет	Признаков легочной гипертензии нет	

В сентябре 2017 г. впервые госпитализирован в отделение кардиологии №1 УКБ №1, когда в клинической картине преобладали симптомы прогрессирования ИБС и ХСН. На электрокардиографии (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 78 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, возможные очагово-рубцовые изменения миокарда по высоким боковым отделам, нарушения процессов реполяризации диффузного характера (рис. 1). Тогда же впервые определен уровень NT-proBNP 642 пг/мл (норма 0–176,8 пг/мл). Рентгенологически отмечались признаки полнокровия и обогащения легочного рисунка, расцененные как проявления левожелудочковой сердечной недостаточности. По данным ЭхоКГ отмечалось снижение диастолической функции ЛЖ (снижение показателя Е/А до 0,8), умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ до 1,15 мм, дилатация левого предсердия до 65 мл, значимой клапанной патологии, зон асинергии миокарда не отмечено, систолическая функция сохранена (ФВ 55%). При холтеровском мониторингировании впервые выявлены жизнеугрожающие нарушения ритма – бессимптомные пароксизмы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии. При проведении КАГ выявлена некоторая отрицательная динамика при сравнении с данными от 2015 г.: стеноз ОА 70% в области отхождения ветви тупого края, протяженный стеноз ПКА до 95%, окклюзия в среднем сегменте с хорошим заполнением дистального русла по внутри- и межсистемным коллатералям. В связи с выявленным ранним распространенным атеросклерозом коронарного и периферического русла

у больного с повторными острыми сердечно-сосудистыми событиями на фоне приема антитромботической терапии выполнено генетическое исследование на тромбофилию с определением чувствительности к АСК. Верифицированы гетерозиготные мутации коагуляционного фактора XII, фибриногена β, тромбозитарного гликопротеина 1β, гена метионин синтазы редуктазы, ингибитора активатора плазминогена. Таким образом, выявлены нарушения плазменного и тромбоцитарных звеньев гемостаза, нечувствительность к препаратам АСК. Пациент консультирован гематологом, рекомендована двойная антитромботическая терапия: клопидогрел – 75 мг/сут и ривароксабан – 5 мг/сут под контролем анализа крови на анти-Ха-активность, тромбоэластограммы, уровня D-димеров. Проведен консилиум в составе кардиолога, гематолога, сердечно-сосудистого и эндovasкулярного хирургов: учитывая анамнез пациента, риск повторного вмешательства определен как крайне высокий, решено продолжить консервативную терапию.

Таким образом, на основании данных анамнеза и клиничко-лабораторного обследования верифицирован следующий диагноз: основное заболевание – ИБС [стенокардия II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (ИМ без Q-зубца заднеперегородочной области от 2008 г.)].

Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии с достижением 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Наследственная тромбофилия (гетерозиготные мутации в генах 4 факторов плазменного гемостаза и тромбоцитарного звена, резистентность к АСК). Дислипидемия.

Осложнения основного заболевания: НРС – пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. ХСН-сФВЛЖ III функционального класса (NYHA), 2a ст.

Отсутствующие заболевания. Атеросклероз аорты. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (окклюзия ПКА в проксимальном отделе, 70% стеноз проксимального отдела ОА). Стенозирующий атеросклероз БЦА: окклюзия общей сонной артерии и ВСА слева, стеноз 70% правой ВСА; каротидная эндатерэктомия левой ВСА в 2012 г. ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой спинномозговой артерии в 2017 г. Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (НПА справа, стеноз левой НПА 60%, окклюзия БПШ справа, окклюзия обеих ПБА), проксимальное БПШ синтетическим протезом в 2012 г., тромбоз шунта в 2013 г., бифуркационное аортобедренное шунтирование в 2017 г. Хронический бронхит курильщика вне обострения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: недостаточность кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Язвенная болезнь желудка вне обострения. Остеохондроз грудного отдела позвоночника.

Больной выписан с рекомендациями приема: периндоприл – 5 мг, ранолазин – 1000 мг/сут, розувастатин – 30 мг, эзетимиб – 10 мг, торасемид – 5 мг; начата терапия кордароном – 200 мг, ривараксобаном – 5 мг/сут, пантопразолом – 20 мг на ночь. Также инициирована терапия ивабрадином 2,5 мг утром и вечером в связи с невозможностью назначения β-АБ (выраженная гипотония).

В последующем пациент чувствовал себя удовлетворительно, субъективно отмечал улучшение самочувствия в виде снижения частоты приступов болей за грудиной и большей толерантности к физическим нагрузкам.

В сентябре 2018 г. больной планово госпитализирован в отделение кардиологии №1 УКБ №1 с целью динамической оценки состояния. Лабораторно на фоне приема розувастатина 30 мг и эзетимиба 10 мг сохранялась дислипидемия с нецелевыми показателями липопротеинов низкой плотности (2,65 ммоль/л). На ЭКГ отмечалось урежение ЧСС до целевого уровня – 59 уд/мин (рис. 2). При анализе динамики ЭхоКГ отмечено значительное улучшение диастолической функции ЛЖ в виде повышения показателя E/A до 1,14, уменьшения объема левого предсердия (см. таблицу). По данным холтеровского мониторирования достигнуты целевые значения среднесуточной ЧСС для пациентов с ИБС – 60 уд/мин, эпизоды желудочковой тахикардии не регистрировались. Мультиспиральная компьютерная томография БЦА: данных по поводу прогрессирования атеросклеротического поражения при сравнении с данными 2017 г. нет. Повторно проведен консилиум в составе кардиолога, гематолога, сердечно-сосудистого и эндovasкулярного хирурга, оптимальным методом ведения пациента выбрано продолжение консервативной терапии в связи с высокими рисками повторного оперативного вмешательства. Диагностическая концепция по результатам обследования не претерпела изменений. Консервативная терапия скорректирована в отношении увеличения дозировки розувастатина до 40 мг/сут; в остальном лечение без изменений.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение позволяет оценить дополнительный положительный вклад тера-

пии ингибитором if-каналов ивабрадином в улучшение диастолической функции ЛЖ у пациента с верифицированной ИБС, осложненной ХСН-сФВЛЖ, а также с атеросклеротическим поражением сосудистого русла сонных артерий и артерий нижних конечностей, наследственным нарушением плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. В связи с отсутствием целевой ЧСС, выраженной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ и опираясь на положительный опыт применения ивабрадина в группе пациентов с ХСН-нФВЛЖ, больному назначен данный препарат без изменения основной схемы терапии. На фоне коррекции терапии через 12 мес отмечены достижение целевой среднесуточной ЧСС 60 уд/мин при отсутствии гемодинамически значимых пауз ритма, улучшение диастолической функции ЛЖ, незначительное уменьшение индекса объема левого предсердия. Вероятнее всего, подобная положительная динамика обусловлена не только увеличением продолжительности диастолы и, соответственно, улучшением наполнения коронарных артерий. Не менее значимым кофактором в отношении улучшения диастолической функции у данного пациента явилось патогенетически обоснованное назначение антикоагулянтной терапии в связи с наличием наследственной тромбофилии, что, вероятно, привело к улучшению реологических свойств крови, в первую очередь, на уровне микроциркуляции.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость своевременного определения показаний к назначению блокаторов if-каналов у пациентов с ХСН ишемического происхождения с высоким риском осложнений и снижением диастолической функции ЛЖ в качестве добавления к терапии β-АБ или при невозможности их назначения на фоне сохранного синусового ритма. Данный клинический случай является примером успешного назначения ивабрадина у пациента с четкими показаниями: субоптимальная ЧСС для больного с ИБС и ХСН-сФВЛЖ, эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ, невозможность назначения β-АБ из-за выраженной тенденции к гипотонии. Также обращают на себя внимание возможное влияние препарата на улучшение функции эндотелия, уменьшение выраженности ремоделирования сосудистого русла и миокарда у тяжелого коморбидного пациента. Однако для более широкого внедрения в практику применения ивабрадина у данной группы пациентов необходимо проведение крупных многоцентровых исследований при достаточной выборке больных с целью улучшения отдаленного прогноза столь тяжелой группы лиц.

Поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

It is supported by the Project of improving the competitiveness of leading Russian universities among the world's leading scientific and educational centers.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Kenworthy W, Guba K, Sharma R. The patient with left ventricular systolic dysfunction now and in the future. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016; 77: 516–22. DOI: 10.1177/2040622318784556
2. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (1): 112–5. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
[Fomin I.V. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOkha-KhSN. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (1): 112–5. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13> (in Russian).]
3. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2004; 5 (1): 4–7.
[Ageev F.T., Danielian M.O., Mareev V.Yu. et al. Bolnye s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti'iu v rossiiskoi ambulatornoi praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniia (po materialam issledovaniia EPOkha-O-KhSN). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2004; 5 (1): 4–7 (in Russian).]
4. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (4): 164–71.
[Mareev V.Yu., Danielian M.O., Belenkov Yu.N. Ot imeni rabochei gruppy issledovaniia EPOkha-O-KhSN. *Sravnitel'naiia kharakteristika bolnykh s KhSN v zavisimosti ot velichiny FB po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia EPOkha-O-KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (4): 164–71 (in Russian).]
5. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Failure* 2013; 15 (7). DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
6. Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–e360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
7. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic heart failure in adults: management*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108/resources/chronic-heart-failure-in-adultsmanagement-pdf-35109335688901> (2010, accessed 14 January 2018).
8. Cook S, Togni M, Schaub MC et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006; 27: 2387–93.
9. Fox K, Borer JS, Camm AJ et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.079>
10. Reil JC, Bohm M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 585–92. DOI: 10.1007/s00392-007-0537-5
11. Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–33. <https://doi.org/10.1161/01>
12. Flannery G, Gebrig-Mills R, Billab B et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 865–69. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
13. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
14. Gloekler S, Traupe T, Stoller M et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Seiler Heart* 2014; 100 (2): 160–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880
15. Lopatin YM, Vitale C. Effect of ivabradine on central aortic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: What do we know? *Int J Cardiol* 2016; 224: 145–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.054
16. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8
17. Tardif J-C, Ponikowski P, Kaban T on behalf of the ASSOCIATE investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 789–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.011>
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592

Информация об авторах / Information about the authors

Беленков Юрий Никитич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Привалова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ильгисонис Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Наймман Юлия Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Жито Алексей Владимирович – аспирант каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: azhito77@mail.ru

Iurii N. Belenkov – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Elena V. Privalova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina S. Ilgisonis – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Iulia I. Naymann – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Alexey V. Zhito – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: azhito77@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.09.2019