

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ТРАВНИКОВА ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА

**Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-
сосудистого риска у больных с острым коронарным
синдромом и стабильной стенокардией напряжения**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.05 – Кардиология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
Н.Ш. Загидуллин

Уфа – 2014

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ВВЕДЕНИЕ | 3-8 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 9-34 |
| 1.1 Краткие сведения о роли частоты сердечных сокращений в генезе сердечно-сосудистых заболеваний | 9-13 |
| 1.2. Острый коронарный синдром и шкалы оценки риска | 13-21 |
| 1.3. Значение частоты сердечных сокращений при ишемической болезни сердца | 21 |
| 1.3.1. Медикаментозная коррекция частоты сердечных сокращений при ишемической болезни сердца | 22-26 |
| 1.3.2. Сравнительная характеристика бета-блокаторов и f-ингибиторов при остром коронарном синдроме | 26-29 |
| 1.4. Вариабельность сердечного ритма | 30-31 |
| 1.4.1. Клиническое значение анализа вариабельности сердечного ритма | 31-32 |
| 1.4.2. Влияние препаратов на вариабельность сердечного ритма | 32-34 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 35-45 |
| Характеристика материала и дизайн исследования | 35 |
| 2.1. Математическое моделирование прогноза летального исхода при остром коронарном синдроме, оценка маржинального эффекта и создание компьютерной программы «Кардиориск» | 35-36 |
| 2.2. Клиническое исследование больных стабильной стенокардией напряжения | 36-39 |
| 2.2.1. Методы исследования вариабельности сердечного ритма и вычисление параметров | 39-41 |
| 2.2.2. Анализ результатов исследования вариабельности ритма сердца | 41-42 |
| 2.3. Статистическая обработка полученных результатов | 42-45 |
| РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | |
| ГЛАВА 3. Влияние различных факторов на прогноз больных с острым коронарным синдромом | 46-61 |
| 3.1. Общая характеристика контингента больных в исследовании | 45-49 |
| 3.2. Математическое моделирование прогноза больных с острым коронарным синдромом | 49-58 |
| 3.2.1. Построение частных регрессий по 9 анализируемым факторам | 49-55 |
| 3.2.2. Многофакторная модель смертности пациентов с острым коронарным синдромом | 55-58 |
| 3.3. Создание программы расчета риска смерти у больных с острым коронарным синдромом «Кардиориск» | 58-61 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ГЛАВА 4. Влияние частоты сердечных сокращений на прогноз у больных с острым коронарным синдромом | 62-69 |
| 4.1. Показатели частоты сердечных сокращений у больных с острым коронарным синдромом | 62-64 |
| 4.2. ROC – анализ частоты сердечных сокращений | 64-67 |
| 4.3. Кластеризация частоты сердечных сокращений и определение маргинального эффекта для каждого кластера | 67-70 |
| ГЛАВА 5. Сравнение влияния ивабрадина и метопролола на вариабельность ритма сердца в рандомизированном контролируемом исследовании с острой фармакологической пробой | 71-83 |
| 5.1. Базовые кардиоваскулярные характеристики. Изменение параметров вариабельности ритма сердца в ходе исследования | 70-74 |
| 5.2. Изменение параметров вариабельности ритма сердца после использования ивабрадина | 74-76 |
| 5.3. Изменение параметров вариабельности ритма сердца после использования метопролола | 76-78 |
| 5.4. Изменение параметров в объединённых группах ивабрадина и метопролола | 78-83 |
| ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ | 84-102 |
| ВЫВОДЫ | 103 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 104 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 105-133 |

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| АГ | - артериальная гипертензия |
| ББ | - бета-блокаторы |
| ВНС | - вегетативная нервная система |
| ВОЗ | – Всемирная организация здравоохранения |
| ВС | - внезапная смерть |
| ВРС | - вариабельность ритма сердца |
| ГКБ | – городская клиническая больница |
| ЖТ | – желудочковая тахикардия |
| ЖЭ | - желудочковая экстрасистолия |
| ИБС | - ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | – инфаркт миокарда |
| НС | – нестабильная стенокардия |
| ОКС | - острый коронарный синдром |
| ПЭ | - предсердная экстрасистолия |
| САД | - систолическое артериальное давление |
| ССН | – стабильная стенокардия напряжения |
| ФК | – функциональный класс |
| ФП | - фибрилляция предсердий |
| ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| ЭКГ | – электрокардиография |
| ЭКС | – электрокардиосигнал |
| ЭПС | – электрическое поле сердца |
| ЭхоКГ | – эхокардиография |
| ЧСС | - частота сердечных сокращений |
| ССС | – Canadian Cardiovascular Society (Канадская ассоциация кардиологов) |
| GRACE | - Global Registry of Acute Coronary Events |
| NYHA | – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов) |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность занимают лидирующие позиции в Российской Федерации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 16,5 млн человек в год, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) – более 7 млн, что составляет 29,3 и 12,6% соответственно от общей летальности. ИБС и, в первую очередь, острая коронарная окклюзия, останется ведущей причиной заболеваемости и смертности до 2020г [11]. В этой связи особую актуальность для практической медицины приобретают вопросы диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), который сопровождается повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), развивающегося в ближайшие 1-2 недели у 5-10-20% больных. 11% - переносят ИМ в течение первого года после ОКС.

В последнее время признано актуальным создание шкал оценки риска как летального исхода при ОКС в стационаре, так и в отдалённом периоде, таких как шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [112]. Это необходимо для определения экстренности проводимых лечебных мероприятий, необходимости госпитализации в отделение реанимации и длительности пребывания. Несмотря на то, что данная шкала ориентирована на Европейскую популяцию, в связи с высокой частотой ССЗ и более высокой частотой летальности от ОКС, существует потребность в создании таких шкал в Российской Федерации.

В нескольких крупных международных исследованиях (например, данных Фрамингемского исследования) [141] было показано, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, как в популяции, так и в отдельных группах населения (пожилые, больные ИБС и т.п.) [122]. Снижение ЧСС является одним из самых важных направлений лечения больных ИБС. Несмотря на то, что была показана значимость повышенной ЧСС как фактора риска у амбулаторных больных, для

госпитализированных в стационар больных с ОКС [87], исследований, направленных на изучение ЧСС как фактора риска смерти при данном состоянии, проведено не было.

Снижение ЧСС является краеугольным камнем лечения ИБС, что достигается в основном приёмом бета-блокаторов [113]. Сравнительно недавно был синтезирован первый специфический f-ингибитор - ивабрадин, в отношении которого в настоящее время продолжаются крупные клинические исследования по оценке его эффективности и безопасности у разных категорий больных [27]. Однако влияние селективных f-ингибиторов на некоторые показатели сердечно-сосудистой системы, такие как вариабельность ритма сердца при прямом сравнении с бета-блокаторами, до сих пор не изучено.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния частоты сердечных сокращений и других факторов неблагоприятного исхода на прогноз острого коронарного синдрома и исследование влияния ивабрадина на вариабельность ритма сердца в острой фармакологической пробе.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить значимость влияния различных факторов риска на выживаемость у больных с острым коронарным синдромом.
2. Создать математическую модель выживаемости у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от частоты сердечных сокращений и других факторов при поступлении и в ходе лечения в стационаре.
3. Оценить значение частоты сердечных сокращений как фактора риска летального исхода при остром коронарном синдроме при поступлении в стационар и в течение периода лечения.
4. Оценить влияние ритмурежающих препаратов: f-ингибитора (ивабрадина) и селективного бета-блокатора (метопролола тартрата) на частоту сердечных сокращений и артериальное давление у больных стабильной

стенокардией напряжения в слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой.

5. Сравнить влияние ритмурежающих препаратов: f-ингибитора (ивабрадина) и селективного бета-блокатора (метопролола тартрата) на вегетативный статус у больных стабильной стенокардией напряжения в слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Изучено влияние ЧСС на прогноз больных с ОКС в условиях стационара и диагностическое значение ЧСС в отношении их выживаемости. Было показано, что уровень ЧСС >84, может являться неблагоприятным фактором для прогноза летального исхода. Выявлен оптимальный уровень ЧСС в группах у больных различного пола, возраста, а также у больных с постинфарктным кардиосклерозом и острым инфарктом. Проведена оценка влияния различных факторов на выживаемость у больных с ОКС, выделены наиболее значимые факторы: ЧСС, возраст, ИМ в анамнезе, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Создана программа «Кардиориск», позволяющая оценить риск летального исхода у больных с ОКС, на программу получено авторское свидетельство. У больных стабильной стенокардией напряжения было показано снижение симпатической активности вегетативной нервной системы при действии f-ингибитора ивабрадина.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Наибольшее влияние на летальный исход у больных с ОКС оказали факторы «ЧСС», «возраст», «ИМ в анамнезе», «фибрилляция предсердий» и «желудочковая тахикардия».

2. Многофакторная модель с использованием 8 факторов достоверна на 51,4%, 7 факторов – 51,3 %, 6 факторов – 51,2%, 5 факторов – 50%. Модель с 4 факторами (возраст, ИМ в анамнезе, пребывание больного в реанимации, ЧСС) достоверна на 49,4%. Созданная на основе данной модели компьютерная

программа оценки риска летального исхода «Кардиориск» показала высокую чувствительность и специфичность.

3. У больных с ОКС ЧСС >84 уд/мин является неблагоприятным фактором риска; у женщин и мужчин (>89 и >84); у больных с и без постинфарктного кардиосклероза (>98 и >84); в возрастных группах от 49 до 79 лет $>74-83$ уд/мин, а старше 80 лет ЧСС - <74 уд/мин.

4. ЧСС в первые четыре дня госпитализации достоверно различается у умерших и выживших больных. Снижение ЧСС в первые дни госпитализации отражало благоприятное влияние на исход, а стабильно высокий уровень или увеличение - неблагоприятный. В диапазоне ЧСС 90-100 уд/мин при учащении ЧСС на 1 уд/мин вероятность летального исхода увеличивается на 1,25%. В других диапазонах влияние ритма сердца было меньше.

5. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой у больных стабильной стенокардией напряжения при применении ивабрадина 7,5 мг и метопролола тартрата 50 мг было показано одинаковое снижение ЧСС при применении данных препаратов и недостоверное снижение артериального давления. Ивабрадин приводит к снижению очень низко- и низкочастотного спектра вегетативной составляющей вариабельности ритма сердца, а метопролола тартрат - только низкочастотного спектра. Метопролола тартрат повлиял на вегетативный баланс за счет сдвига в сторону парасимпатического отдела нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

На основании анализа историй болезни архива ГБУЗ РБ ГKB № 21 г.Уфа выполнена оценка терапевтического и прогностического значения ЧСС у лиц с острым коронарным синдромом для разработки стратегии по ведению данной группы больных, создана компьютерная программа «Кардиориск», позволяющая оценивать степень тяжести состояния пациентов и риск летального исхода, с проведением оценки эффективности программы на выборке из 50 пациентов. Проведена сравнительная оценка нового лекарственного средства группы f-

ингибитора ивабрадина и бета-адреноблокатора метопролола тартрата и особенности их воздействия на вариабельность ритма сердца для комплексной характеристики данного класса препаратов. Выявлено влияние ивабрадина на симпатическую активность вегетативной нервной системы, а именно ее снижение.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 201 источник, в том числе 71 отечественных и 130 зарубежных авторов. Текст содержит клинические примеры, иллюстрирован 16 таблицами и 28 рисунками.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты исследования внедрены в практику работы ГКБ №21 г.Уфа, Железнодорожной больницы г.Уфа и кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет». Концептуальные положения исследования используются в учебном процессе, включены в план лекционных и практических занятий на кафедре пропедевтики внутренних болезней.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Апробация диссертации проведена на проблемной комиссии по кардиологии ГБОУ ВПО БГМУ. Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008), Всероссийской конференции «Кардиоваскулярная терапия и профилактика и реабилитация» (Москва, 2008), Республиканских итоговых научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2008, 2009), итоговой научно-практической конференции «Четверть века на

страже здоровья” (Уфа, 2009), научно-практической конференции, посвященной 30-летию деятельности городской клинической больницы № 21 (Уфа, 2012), конференции "Информационные технологии в современной медицине" (Уфа, 2014), III Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014).

ПУБЛИКАЦИИ

Материалы диссертации отражены в 16 научных работах, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций. Способ прогнозирования риска смерти у больных с острым коронарным синдромом с применением программного обеспечения «Кардиориск» подтвержден патентом на авторское свидетельство № 2013619300 от 1.10.2013.

СВЯЗЬ РАБОТЫ С НАУЧНОЙ ПРОГРАММОЙ

Тема работы утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ 22 декабря 2011 года, протокол № 10.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Краткие сведения о роли частоты сердечных сокращений в генезе сердечно-сосудистых заболеваний

Со времен глубокой древности философы и врачи считали ЧСС одной из важнейших определяющих жизнедеятельности. Этот постулат не изменился и в настоящее время: непосредственная зависимость продолжительности жизни от величины ЧСС рассматривается рядом автором в числе ключевых общебиологических закономерностей [153]. Исторически взгляд на ЧСС как характеристику физиологии организма человека претерпел эволюцию, как в аспекте нормы, так и патологии. Величина нормальной ЧСС и по сей день признается весьма вариабельной: определяющими факторами признаются пол, возраст, физическая активность [46]. Деятельность спонтанно активирующихся сердечных клеток-пейсмекеров находится под прямым или косвенным влиянием ряда факторов, в первую очередь симпатического (торакальные эфферентные отростки) и парасимпатического (блуждающий нерв) отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Баланс между последними вышеназванными факторами в значительном числе случаев определяет ситуационную ЧСС [132]. Считается, что электрическая стабильность миокарда определяется вагусным влиянием, при фармакологической блокаде которого «собственная» ЧСС у здорового человека оказывается выше исходной величины [128]. Симпатическая нервная система является важным регулятором кардиоваскулярного гомеостаза, базальная активность которой определяется генетическими факторами, физической активностью и особенностями медикаментозной терапии. Симпатическая активность стимулируется стрессовыми факторами, холодом, болью, физической активностью и некоторыми заболеваниями.

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями последних десятилетий убедительно доказано влияние величины ЧСС на такие показатели общественного здоровья, как общая смертность, ССЗ и смертность, продолжительность жизни здоровых и страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями лиц. В исследованиях Framingham Heart Study [142,

91, 100], NHANES I [119] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью. Доказанная на современном этапе значимость повышения ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смертности позволила сравнивать ее со значимостью общепризнанного фактора - артериальной гипертензии [44]. Попытки оценки эпидемиологической значимости изменения величины ЧСС как фактора, определяющего продолжительность жизни, впервые были предприняты еще в середине XX века. С этого времени взгляды исследователей претерпели впечатляющую метаморфозу: детерминирующая риск сердечно-сосудистых осложнений величина ЧСС изменилась с 99 до 65 ударов в минуту [40].

В исследованиях BEAUTIFUL (MorBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) [88] и INVEST (INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy) [187] одной из основных задач впервые явилось именно выявление зависимости между ЧСС и риском неблагоприятного исхода. В первом из них была показана зависимость случаев госпитализации по причине фатального и нефатального инфаркта миокарда, а также коронарного вмешательства от ЧСС [199]. За время наблюдения в подгруппе больных с ЧСС 70 уд/мин и выше было установлено повышение риска кардиоваскулярной смерти на 34%, увеличение госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 53%, госпитализации по поводу инфаркта миокарда (фатального и нефатального) на 46% и частоты коронарной реваскуляризации на 38%. Была также показана прямая зависимость от роста ЧСС риска кардиоваскулярных событий и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. В исследовании INVEST [167] среди пожилых больных с ИБС и артериальной гипертензией базовая ЧСС в покое ассоциировалась с повышением риска побочных эффектов независимо от стратегии лечения и некоторых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет или перенесенный инфаркт миокарда, а оптимальная ЧСС при данных сочетаниях болезней определялась на уровне 59 уд/мин.

Нередко величина ЧСС представляется клиницистам сравнительно банальным показателем, позволяющим оценивать лишь конкретную ситуацию или динамику, что служит частым мотивом для недооценки её как прогностического фактора. Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о том, что предсказательная ценность ЧСС не зависит от таких общепризнанных факторов, как пол, уровень артериального давления (АД), концентрация холестерина, курения и т.д.

Современная тенденция к переоценке роли ЧСС в генезе ССЗ послужила поводом для создания в 2007 году Рабочей группы по ЧСС при Европейском обществе кардиологов. В опубликованном группой Консенсусе «Частота сердечных сокращений в покое и при сердечно-сосудистых заболеваниях», основанном на анализе проведенных исследований, подчеркнуто, что «исследования последних лет демонстрируют непрерывное повышение риска при частоте сердечных сокращений, превышающей 60 в 1 мин» [116]. В представленном Европейским обществом кардиологов в том же 2007 году Руководстве «Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике» ЧСС покоя впервые признана независимым фактором риска как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [121]. ЧСС является одним из важнейших факторов, определяющих потребление миокардом кислорода. Увеличение потребности миокарда в кислороде и ухудшение его перфузии вследствие укорочения диастолы при нарастании ЧСС рассматриваются в качестве основных факторов возникновения ишемической атаки (рисунок 1). Например, Andrews et al. [74] отмечают, что при средней ЧСС менее 60 уд/мин ишемические атаки возникли у 8,7% больных, а при ЧСС более 90 уд/мин – у 18,5%. А Hillis et al. [137] показали, что увеличение ЧСС более 100 уд/мин в покое при ОИМ является неблагоприятным прогностическим признаком.

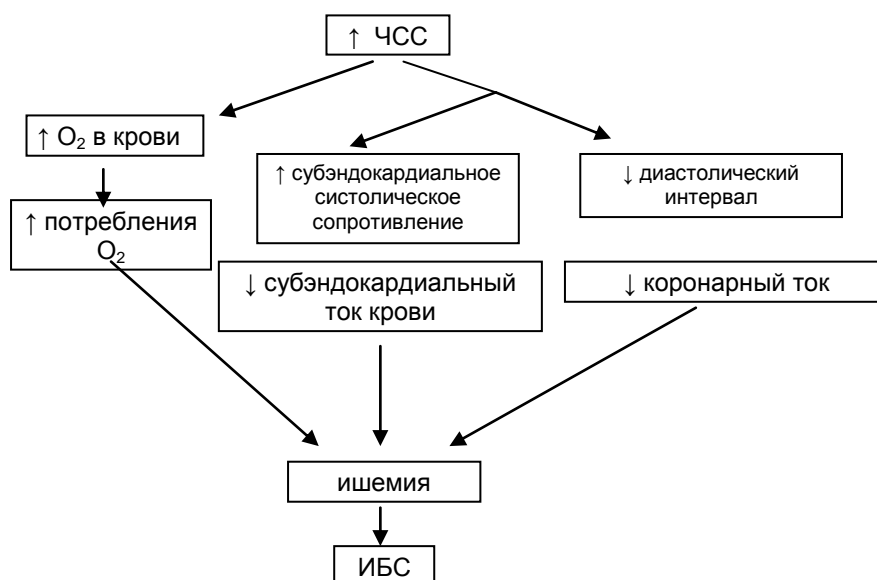


Рис. 1. Влияние повышенной ЧСС на развитие ИБС

Одним из факторов прогрессирования ишемии миокарда на фоне увеличенной ЧСС является потенцирование коронарного атеросклероза [185]. Низкая ЧСС прямо коррелировала со сравнительно менее выраженным коронарным атеросклерозом в эксперименте у обезьян [80] и в популяции молодых пациентов с ОИМ [166]. В качестве возможного механизма этого признается эндотелиальная дисфункция коронарного русла [183]. Данное предположение подтверждается уменьшением толщины комплекса интима-медиа крупных сосудов у лиц без клинических признаков атеросклероза на фоне приема бета-блокаторов (ББ) [133]. Кроме того, выявлено, что брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин) в условиях окклюзии коронарных артерий чаще способствовало развитию коллатералей и снижению ишемического порога по сравнению с контролем (ЧСС в покое более 60 уд/мин) [163]. Роль тахикардии, как значимого фактора при коронарном атеросклерозе, была показана и для разрыва атеросклеротической бляшки [162] – ключевого звена в развитии ОКС [5]. В этом аспекте представляет интерес ретроспективное исследование Heidland et al. [135]: при многофакторном анализе вероятности разрыва атеросклеротической бляшки ЧСС в покое более 80 уд/мин была признана одним из двух независимых факторов риска у больных с умеренно выраженным коронарным атеросклерозом [118]. Была также подчеркнута позитивная роль ББ в предупреждении разрыва

атеросклеротической бляшки. Как полагают, разрыв атеросклеротической бляшки при тахикардии возникает преимущественно благодаря увеличению времени гемодинамического систолического стрессорного воздействия на сосудистую стенку [161], что проявляется ростом резистивности коронарной артерии, влиянием на нее напряжения стенок миокарда во время систолы левого желудочка [98], укорочение длительности диастолы [161]. Высказано также предположение о механических систолических изменениях эпикардиальных артерий в генезе разрыва бляшки при повышенной ЧСС [86]. Вышеприведенные данные свидетельствуют, что некоторые гемодинамические факторы, ассоциированные с тахикардией, способствуют как развитию коронарного атеросклероза, так и повреждению атеросклеротической сосудистой бляшки, инициируя ОКС [5].

При исследовании в амбулаторных условиях было показано, что повышение ЧСС предшествует возникновению ангинозного приступа у больных с ИБС [103, 106]. Было выявлено, что ЧСС нарастает к 10-й минуте развития ишемического приступа, причем максимум ЧСС достигает в течение 4-х минут приступа, что наглядно демонстрирует вклад повышенной ЧСС в возникновение приступов стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС).

Таким образом, существуют доказательства значимости повышенной ЧСС в патогенезе ИБС, а также влияния ЧСС на течение и прогноз ИБС. Тем не менее, недостаточно данных о роли ЧСС как фактора риска при некоторых формах ИБС, в частности, при ОКС.

1.2. Острый коронарный синдром и шкалы оценки риска

Термин ОКС впервые был использован V. Fuster в 1985г. для того, чтобы подчеркнуть общность патофизиологических механизмов, отличающих нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда от стабильной стенокардии напряжения [123]. В 1996–1997 гг. Harvey White предложил под термином ОКС объединить НС, Q- и non-Q инфаркты миокарда (Q и non-Q-ИМ), острые осложнения интервенционного вмешательства на коронарных артериях и

внезапную смерть. В 2005 г. К. Кэннон и Е. Браунвальд рекомендовали включать в рубрику «ОКС» лишь больных с ИМ, имеющих подъем сегмента ST на электрокардиограмме (STEMI – ST-elevated myocardial infarction), ИМ без подъема ST (NSTEMI – non-ST-segment elevation myocardial infarction) и больных с нестабильной стенокардией.

Эксперты Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) приняли следующее определение ОКС и нестабильной стенокардии (2007): «ОКС – состояние, объединяющее совокупность клинических симптомов или признаков, позволяющих заподозрить ИМ или нестабильную стенокардию и включает в себя, ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по отдаленным изменениям на ЭКГ и нестабильную стенокардию».

Термин «ОКС» обычно используется при нехватке диагностической информации, когда нельзя окончательно судить о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде. Он стал использоваться в клинической практике, когда оказалось, что вопрос о использовании некоторых активных методов лечения, в частности, тромболитической терапии или коронарного вмешательства, должен решаться быстро, нередко до окончательного диагноза «инфаркт миокарда».

ОКС с подъемом сегмента ST может быть диагностирован у больных с давящими, жгучими болями за грудиной, а также дискомфортом в грудной клетке, подъемом сегмента ST более 1 мм выше изолинии, сохраняющийся более 20 минут или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. Наличие стойкого подъема сегмента ST как правило свидетельствует о полной окклюзии коронарной артерии, в последующем у таких больных появляются признаки некроза миокарда: зубец Q на ЭКГ, повышение биомаркеров некроза в крови. Если у больного возникает загрудинная боль и ишемические изменения без подъема сегмента ST, то это расценивается как «ОКС без подъема сегмента ST». Чаще всего у данных больных имеется снижение сегмента ST, сглаженный или отрицательный зубец T. Чаще всего причиной данного состояния служит пристеночный тромбоз коронарной артерии. В последующем у части больных

может развиваться мелкоочаговый некроз миокарда, вследствие эмболии мелких ветвей коронарных артерий, зубец Q на ЭКГ у данной группы больных практически не встречается.

В основе патогенеза ОКС лежит единый патофизиологический процесс — тромбоз различной степени выраженности, формирующийся над областью разрыва атеросклеротической бляшки или повреждения (эрозии) эндотелия (рисунок 2).

Как показано в исследованиях английских морфологов Davies and Thomas [98] при развитии ИМ важнейшую роль играет тромбоз коронарной артерии, возникающий как правило на месте атеросклеротической бляшки. От степени сужения и длительности окклюзии артерии зависит выраженность ишемии или некроза [98, 107, 111].

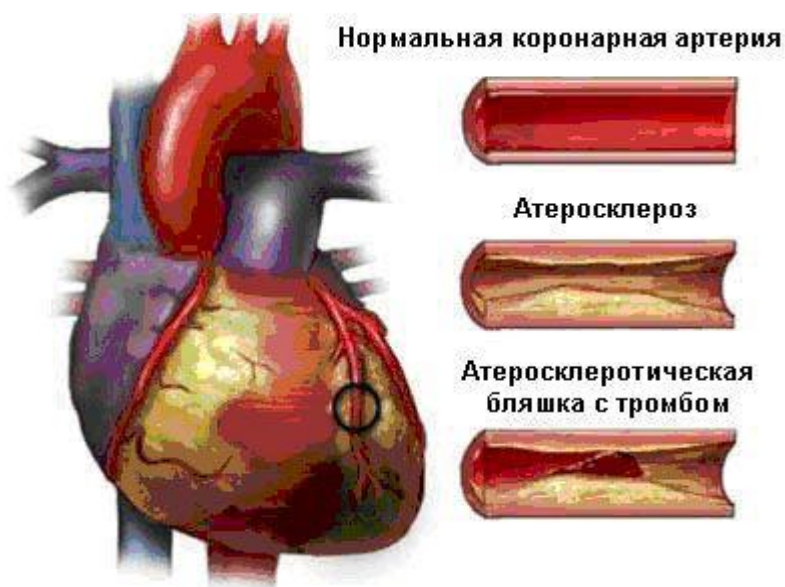


Рис. 2. Стадии формирования атеросклеротической бляшки

Возможны преходящие эпизоды тромботической окклюзии длительностью 10–20 мин. Спазм, эндотелиальная дисфункция могут ухудшать коронарный кровоток. При НС находят также эмболии микроциркуляторного коронарного русла тромбоцитарными агрегатами, приводящие к микроскопическим участкам некроза миокарда [107,98, 117].

Случаются кратковременные эпизоды окклюзии длящиеся не более 20 минут. Данное состояние ухудшает коронарный кровоток. Кроме того, при НС происходит эмболия мелких сосудов агрегатами тромбоцитов, что ведет к формированию микроинфарктов миокарда [107,98, 117].

При ИМ без зубца Q тромб в коронарной артерии более устойчивый, окклюзия длительная (более 1 часа). Кровоснабжение миокарда у больных с ИМ без зубца Q, осуществляется за счет коллатералей. У данных больных часто происходит купирование спазма коронарных артерий, спонтанный тромболизис, тем самым ограничивается размер ИМ миокарда.

Q-ИМ отличается развитием быстрой, полной и продолжительной (1 ч и более) окклюзией коронарных артерий [111, 73]. В данном случае происходит окклюзия коронарной артерии прочным тромбом. Сниженный кровоток благоприятствует возникновению тромботических агрегатов, что несомненно ухудшает состояние сердечной мышцы. [43].

Оценка риска неблагоприятного исхода у пациента, поступившего с подозрением на ОКС необходима для выбора стратегии лечения - первично инвазивное, фармакоинвазивное или неинвазивное (медикаментозное), а также для выбора места его проведения – отделение реанимации, кардиологическое отделение или поликлиника (в том случае, если диагноз ОКС исключается) [124, 38].

Прогнозирование исходов определенного явления это определение сроков и вероятности возникновения какого-либо события. Длительное время прогнозирование носило субъективный характер. В последующем для прогнозирования начали использовать мнения экспертов различного уровня.

Вскоре началось внедрение методов математического прогнозирования [14, 66, 94], а также многофакторный анализ течения заболевания и в последующем - построение многофакторной её модели [44].

Прогностическая система S. Schnur, созданная в 1953 году, стала одной из первых систем, использующих математические методы [177]. Данная прогностическая система была создана на основании обследований 1390

больных и содержит 22 признака, которые характеризуют течение инфаркта миокарда, сопутствующие заболевания, данные анамнеза. Данные признаки оценены автором в баллах. Критической считается сумма более 80 баллов, в данном случае прогноз становится неблагоприятным.

Другую систему предложил A. Peel et al. [164] в 1962 году. В данной системе используется индекс, вычисленный на основании данных острого периода ИМ, данный индекс позволяет прогнозировать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания в течение 28 суток от его начала.

J. Willems et al. [198] применяли для прогнозирования исхода ИМ дискриминантный анализ. В данный анализ вошло 11 клинико-анамнестических параметров. База данных, собранная авторами, составила 1724 пациента. Точность прогноза для пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) составила 78 %, для пациентов без ИМ - 92 %.

A. Л. Сыркин и И. М. Гельфанд выявили различные варианты течения острого периода ИМ и выяснили дальнейшее течение болезни в зависимости от выделенного варианта [62]. В зависимости от принадлежности пациента к определенному типу прогнозируется появление постинфарктной стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) или внезапной смерти (ВС) [15].

В рамках регистра ОКС могут быть получены более достоверные данные, которые основаны на сплошном исследовании всех больных, госпитализированных с подозрением на ИМ или НС. Так, по данным регистра GRACE IM методом регрессионного анализа получена прогностическая модель, включающая 8 переменных: возраст, уровень систолического АД (САД), ЧСС, класс СН по классификации Killip, уровень биомаркеров некроза миокарда, уровень креатинина, динамика сегмента ST, ВС [134]. Шкала риска GRACE может быть полезной для клиницистов при выборе методов лечения. Эта модель была подтверждена при исследовании большого числа пациентов полного спектра ОКС международного реестра, а также популяции больных клиники Мэйо, Канадского и Португальского регистров ОКС [115]. Калькулятор риска доступен на сайте www.outcomes-umassmed.org.

В отличие от шкалы риска GRACE другие рискометрические модели создавались в рамках рандомизированных клинических исследований, или основывались на данных медицинской документации по уже подтвержденным случаям ИМ [146].

Шкала риска по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (калькулятор риска TIMI доступен на сайте www.timi.org) включает в себя семь основных факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ); отклонение сегмента ST; повышенный уровень биомаркеров некроза миокарда в сыворотке крови; ранее выявленная 50 % и более окклюзия коронарной артерии; два и более ангинозных приступа в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение недели. Каждый имеющийся фактор оценивается в один балл. Риск возникновения ИМ и смерти составляется на ближайшие две недели [99]. При увеличении количества факторов риска соответственно увеличивается количество баллов с 4,7 до 40,9 %. В данное исследование были включены пациенты, поступившие в первые 6 часов острого ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты получали тромболитические препараты-тканевые активаторы плазминогена (альтеплаза, ланотеплаза). Эта модель может быть использована для оценки 30-дневной и годичной смертности больных с ОКС, включая НС и ИМ без подъема сегмента ST [75].

Рискометрическая модель PURSUIT, созданная на основе результатов одноименного исследования (Platelet GlycoproteinIIb/IIIa in Unstable Angina Suppression Using Integrilin Therapy) и апробированная на базах Канадского и Португальского реестрах пациентов с ОКС, а также на популяции больных клиники Мэйо [84, 85]. Она позволяет произвести стратификацию риска при нестабильной стенокардии и ИМ со снижением сегмента ST. Данная модель имеет высокий уровень силы отбора и помогает принять клиническое решение при госпитализации пациента. Эта шкала оценивает риск возникновения первичного и повторного ИМ, а также риск смерти в последующие 30 дней, с

учетом возраста, САД, ЧСС, наличия или отсутствия подъема сегмента ST, сердечной недостаточности и биомаркеров некроза миокарда.

В основу рискметрической шкалы PREDICT был положен ретроспективный анализ пациентов в возрасте 24-75 лет с ИМ и НС (с 1970 по 1990 гг.). Учитывались следующие данные - возраст, САД, ЧСС, ЭКГ-признаки, признаки сердечной недостаточности, мочевины, индекс коморбидности. По мнению ученых, высокая точность данной шкалы связана с учетом сопутствующей патологии.

Регистр больных с ОКС в России начал действовать с 1 октября 2008 г. По количеству больных, включенных в исследования, он уступает только польскому регистру и регистру GRACE.

Провоцирующим фактором у больных с ИБС являются психическое и физическое напряжение, которое приводит к выбросу катехоламинов в кровь, вследствие чего происходит повышение ЧСС и может возникнуть ангинозный приступ. Как известно в диастолу происходит расслабление миокарда и доставка к нему кислорода и питательных веществ. Тахикардия укорачивает диастолу, тем самым уменьшая доставку кислорода в миокард и увеличивая его метаболизм за счет большей работы. Таким образом, повышенная ЧСС негативно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы, так как усугубляет ишемию и ухудшает питание миокарда. В связи с этим главной задачей при стабильной стенокардии напряжения помимо купирования приступов болей, улучшения переносимости физической нагрузки является снижение ЧСС в пределах 55-60 уд/мин, а иногда - и до 50 уд/мин [53]. Наиболее показанными для этого являются ББ, однако они обладают целым рядом противопоказаний, таких как АВ-блокада II и III степени, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, и побочных эффектов: депрессия, негативное влияние на липидный и гликемический профили и др. Существует новый класс препаратов – ингибиторы f-каналов. Одним из наиболее исследованных препаратов является ивабрадин. Некоторые клинические рандомизированные исследования показали, что использование ивабрадина у больных со ССН, проявляется уменьшением количества ангинозных

приступов и улучшением показателей стресс-тестов, а также более редким приемом нитратов. Таким образом, его применение не менее эффективно, чем применение ББ и антагонистов кальция [82, 170, 188]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2006г. по лечению ИБС [53] показано, что f-ингибиторы, а именно ивабрадин, могут быть использованы в терапии стабильной стенокардии напряжения при ИБС., особенно при противопоказаниях к применению бета-блокаторов.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что существует большое количество рискометрических шкал, однако все они направлены в основном на европейскую популяцию, существует потребность создания подобных шкал и в Российской Федерации, в связи с высоким уровнем смертности от ССЗ. Данные шкалы могут способствовать ранней диагностике острого состояния и его динамическому наблюдению с целью предотвращения нежелательных последствий.

1.3. Значение частоты сердечных сокращений при ишемической болезни сердца

Значимость увеличения ЧСС при различных формах ИБС изучалась в сравнении с другими доказанными прогностическими факторами. Так, при стабильной стенокардии на основе сравнительно большого клинического материала был показан рост общей смертности, смертности от ССЗ, частоты госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин при увеличении ЧСС. В исследовании изучали значимость изменений ЧСС в покое при коронарографически подтвержденной ИБС по сравнению с влиянием возраста, гендерного фактора, массой тела, фактом курения, наличием сахарного диабета и АГ, дисфункцией левого желудочка и т.д. Оказалось, что при ЧСС в интервале от 77 до 82 уд/мин увеличивается риск смерти от всех причин, в отличие от больных с ЧСС более 62 уд/мин. Отмечен рост частоты повторных госпитализаций больных ИБС по сердечно-сосудистым причинам при ЧСС в покое более 77 уд/мин. В исследовании Hjalmarson роль увеличения ЧСС в аспекте внезапной смерти при ОИМ оказалась более существенной, чем дисфункция левого

желудочка [140]. К аналогичным выводам пришли Disegni et al. (79): при ОИМ летальность при ЧСС менее 70 уд/мин составила 5,2%, при 70-89 уд/мин – 9,5%, при более 90 уд/мин – 15,1%, а смертность через год после выписки – 4,3; 8,7 и 11,8% соответственно.

В аспекте вышесказанного практическую значимость приобрел вопрос уточнения уровня ЧСС в состоянии покоя в популяции больных ССН. По данным Коваленко и соавт. (эпидемиологическое исследование REALITY), этот уровень превышает 60 уд/мин у 95%, оказываясь выше 80 уд/мин у 40% пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения.

1.3.1. Медикаментозная коррекция частоты сердечных сокращений при ишемической болезни сердца

Одной из современных тенденций совершенствования лечения больных ИБС является концепция антиангинальной терапии с применением ритмурежающих препаратов [29]. Патологической предпосылкой такого подхода может служить утверждение о том, что урежение сердечного ритма логично способствует оптимизации баланса между поступлением и потреблением кислорода миокардом [174, 67]. Это подтверждается данными Levine et al. (153) об обратной зависимости продолжительности жизни от ЧСС. Данные литературы свидетельствуют о том, что не только установленная синусовая тахикардия, но и просто повышенная ЧСС способствует росту риска развития ССЗ и смерти от них: так, относительный риск смерти у лиц с ЧСС более 80 ударов в минуту был достоверно выше, чем у лиц с меньшей ЧСС, даже после коррекции на известные факторы риска [66]. Таким образом, не возникает сомнений в том, что уменьшение ЧСС в покое приносит неоценимую пользу при ССН, поскольку позволяет улучшить перфузию миокарда (благодаря увеличению периода диастолы сердца), а также уменьшить потребность миокарда в кислороде (за счет снижения сократительной работы желудочков).

Существуют 3 основные группы препаратов, модулирующие сердечный ритм: ББ - через ингибирование связывания катехоламинов с соответствующими

рецепторами, антагонисты L-типа кальциевых каналов (в основном подгруппа фенилалкиламинов) – уменьшая инотропную функцию, и влияя на формирование потенциала действия, и, наконец, f-ингибиторы, – путем блокирования активации пейсмекерного канала в период диастолической деполяризации.

В-блокаторы. Классическими препаратами, снижающими ЧСС, являются ББ, и именно данный эффект является определяющим в антиангинальной активности препарата. Как известно, ББ сильно различаются по своей селективности, липофильности и наличию внутренней симпатомиметической активности. Согласно Европейским рекомендациям все больные с ИБС, особенно перенесшие ИМ, должны принимать данную группу препаратов. В отношении артериальной гипертензии ББ являются лишь одними из ряда препаратов выбора. ББ однозначно подавляют активность симпатической системы, одновременно обладая отрицательными инотропным и хромотропным эффектами [57].

Ивабрадин. I_f-канал является модулятором пейсмекерной активности, что предопределило исследования для поиска препаратов, которые могли бы оказывать влияние на кривую диастолической деполяризации и, следовательно, на ЧСС, не воздействуя на другие каналы, влияющие на продолжительность потенциала действия такие как блокаторы калиевых каналов и/или сократительную способность сердца такие как антагонисты кальция.

Первым f-ингибитором был Cs⁺ [90], блокирующий f-канал с внешней стороны цитоплазматической мембраны. Однако он не является f-специфичным, так как происходит также блокада всех калиевых каналов. Первым препаратом способным влиять на диастолическую деполяризацию без влияния на длительность потенциала действия и инотропную функцию сердца, был алнидин – дериват клонидина. В дальнейшем с целью специфического урежения ЧСС был создан целый ряд других веществ, таких как UL-FS49, ZD7288, фалипрамил (falipamil), цилобрадин (cilobradine) и затебрадин (zatebradine), которые в той или иной степени были дериватами верапамила и обладали высокой тропностью к f-каналам [89].

Данную группу препаратов называют f-ингибиторами, блокаторами пейсмекерных каналов или блокаторами синусового узла. Ингибирование f тока является основным свойством «чистых» блокаторов и это особенно важно, потому что их эффект более выражен при повышенной ЧСС.

Первым препаратом, избирательно урежающим ЧСС, стал ивабрадин (Кораксан). Механизм ритмурежающего действия ивабрадина (Кораксана) связан со специфическим ингибированием I_f – каналов [86, 201], благодаря чему снижается электрическая активность пейсмекеров синоатриального узла [104]. Важными клиническими преимуществами ивабрадина (Кораксана) служат отсутствие влияний на сократительную способность миокарда, сердечную проводимость, уровень АД, бронхиальную проходимость, на фоне специфического избирательного урежения сердечного ритма [174, 104, 37, 47]. Перспективным следует признать минимальное количество побочных эффектов: в числе таковых исследователи называют лишь зрительные расстройства, которые имеют преходящий характер и не требуют отмены препарата [87, 185, 171]. В настоящий момент актуальными аспектами изучения эффективности ивабрадина являются целесообразность его применения при ОИМ, влияние терапии препаратом на его прогноз и отдельные клинические факторы (вероятность резидуальной или повторной ишемии миокарда, размер зоны повреждения, ремоделирование левого желудочка) [4, 5, 169, 56].

Первоначально эффективность ивабрадина изучалась в экспериментальных исследованиях. Сравнение эффективности пропранолола и ивабрадина при моделировании экспериментального ОИМ у свиней показало возможность достоверного снижения ЧСС, причем назначение ивабрадина не сопровождалось отрицательным инотропным эффектом [193, 18]. Сравнимые эффективность в аспекте снижения ЧСС, влияние на течение ОИМ и смертность были получены в отношении метопролола и ивабрадина у кроликов [190].

Длительность диастолы оказывает прямое влияние на показатели наполнения левого желудочка кровью и, таким образом, является одним из факторов, определяющих антиишемическую эффективность препарата. В

экспериментах на собаках изучалась связь между снижением ЧСС на фоне приема Кораксана и длительностью диастолы сердца, которая оценивалась на основании измерения напряжения стенки ЛЖ на фоне физической нагрузки [159, 41, 42]. Исследования проводились после парентерального введения физиологического раствора, Кораксана 1 мг/кг или атенолола 1 мг/кг. Причем дозировка Кораксана и атенолола была сопоставима, для одинакового снижения ЧСС (на 30%). Результаты оказались весьма интересными: длительность диастолы сердца была достоверно больше при назначении Кораксана, чем атенолола. Это различие объясняется способностью ББ, в частности атенолола, уменьшать длительность периода расслабления стенки левого желудочка. Кораксан не обладает отрицательным люситропным эффектом (т.е. не ухудшает диастолическое расслабление миокарда), в связи с чем при его назначении период диастолы более продолжительный, чем при назначении атенолола, несмотря на то, что оба препарата снижают ЧСС в одинаковой степени. Отрицательный инотропный эффект ББ (уменьшение силы сокращений миокарда) проявляется в удлинении диастолического периода, вследствие уменьшения ЧСС. Это особенно важно при развитии ишемических изменений миокарда, так как удлинение периода диастолического периода сопровождается повышением коронарного кровотока. Кораксан увеличивает продолжительность периода диастолического наполнения желудочков, что приводит к улучшению коронарной перфузии и, следовательно, позволяет предотвратить или уменьшить ишемию миокарда [182, 2, 19, 24]. Снижение ЧСС при приеме Кораксана приводит к улучшению доставки кислорода к миокарду, что обуславливает выраженную антиишемическую эффективность препарата, а также приводит к повышению ишемического порога и лежит в основе его высокой антиангинальной эффективности [34, 13, 3, 28].

В другом эксперименте, выполненном на модели ХСН, изучалось влияние изолированного снижения ЧСС на фоне приема Кораксана на уровень АД в течение 3 месяцев лечения [156, 79]. Оценивались эффекты Кораксана в различных дозах – от 1 до 10 мг/кг/сут. Уровни систолического АД измерялись методом плетизмографии. Аналогичные результаты, полученные в клинических

условиях [191], подтверждают, что в отличие от других доступных лекарственных препаратов для лечения стенокардии, Кораксан не влияет на средние уровни АД. Кораксан – препарат выбора для лечения пациентов с нормальным АД. Он может с безопасностью назначаться пациентам с артериальной гипотонией легкой степени, с умеренной артериальной гипотонией при условии соблюдения некоторых мер предосторожности [36].

Экспериментальный анализ эффективности ивабрадина стал предпосылкой его практического применения. Результатами нескольких клинических исследований стали доказательства возможности значимого снижения частоты ишемических атак, а также необходимости назначения нитратов в сравнении плацебо [63, 1, 6].

1.3.2. Сравнительная характеристика бета-блокаторов и f-ингибиторов

Для более глубокого понимания функционирования ББ и f-ингибиторов рассмотрим механизмы регуляции ЧСС и точки приложения действия обоих классов веществ. В- и α_1 -адренорецепторы в сердце ответственны за первичный прямой эффект адренергической активации в сердце. В настоящее время идентифицированы несколько субтипов β -рецепторов: β_1 , β_2 и β_3 . β_1 -рецепторы в основном находятся в миокарде ($\approx 70\%$), в то время как β_2 – в сердце и гладкомышечной мускулатуре мелких сосудов и бронхиол. Стимуляция обоих рецепторов ведет к повышению сократительной способности сердца и ЧСС. Катехоламины, соединяясь с рецепторами, активируют G-белки, включая стимулирующий G-белок (G_s), ингибирующий G_i -белок (активирующийся β_2 -рецепторами) и G_q -белок (активирующийся α_1 -рецепторами) – рисунок 3. Первичный эффект β_1 -стимуляции с помощью G_s -белка ведет к активации аденилатциклазы (АЦ), которая увеличивает концентрацию внутриклеточного цАМФ. Вслед за цАМФ запускается цАМФ-зависимая протеинкиназа А (ПКА), которая ведет к увеличению уровня фосфорилирования (Ф) и модификации многих клеточных белков, включая различные ионные каналы и транспортеры [64, 39]. ПКА-связанные плазмемные Ca^{2+} -каналы L-типа и сарколемальные Ca^{2+} -

высвобождающие каналы увеличивают внутриклеточный Ca^{2+} с последующим усилением контрактильной функции клетки, а цАМФ увеличивает ЧСС благодаря стимуляции f-канала. Активация же α_1 -адренергических рецепторов приводит к активации G_q -белка, который активирует фосфолипазу C (ФЛС). ФЛС, в свою очередь, индуцирует гидролиз фосфатидилинозитолбифосфата в инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃) и диацилглицерол (ДАГ). ИФ₃ играет роль вторичного мессенжера, который мобилизует Ca^{2+} с помощью активации специфических ИФ₃-рецепторов, также внося свой вклад в усиление контрактильности миоцитов, в то время как основной функцией ДАГ является активация протеинкиназы C. ББ являются антагонистами адренорецепторов, препятствуя активации сигнальных путей при усиленной симпатической стимуляции. Если β -селективные ББ бисопролол и метопролол блокируют только β_1 -рецепторы [26] то неселективный карведилол еще и α_1 - и β_2 - рецепторы, угнетая тем самым каскад реакций, указанных выше.

Широко известное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor in patients with coronary disease left ventricULAR fuction) было проведено для подтверждения гипотезы влияния ЧСС на сердечно-сосудистую и общую смертность у больных с зафиксированной ИБС и сердечной недостаточностью, а также эффективности ивабрадина у данных больных [114].

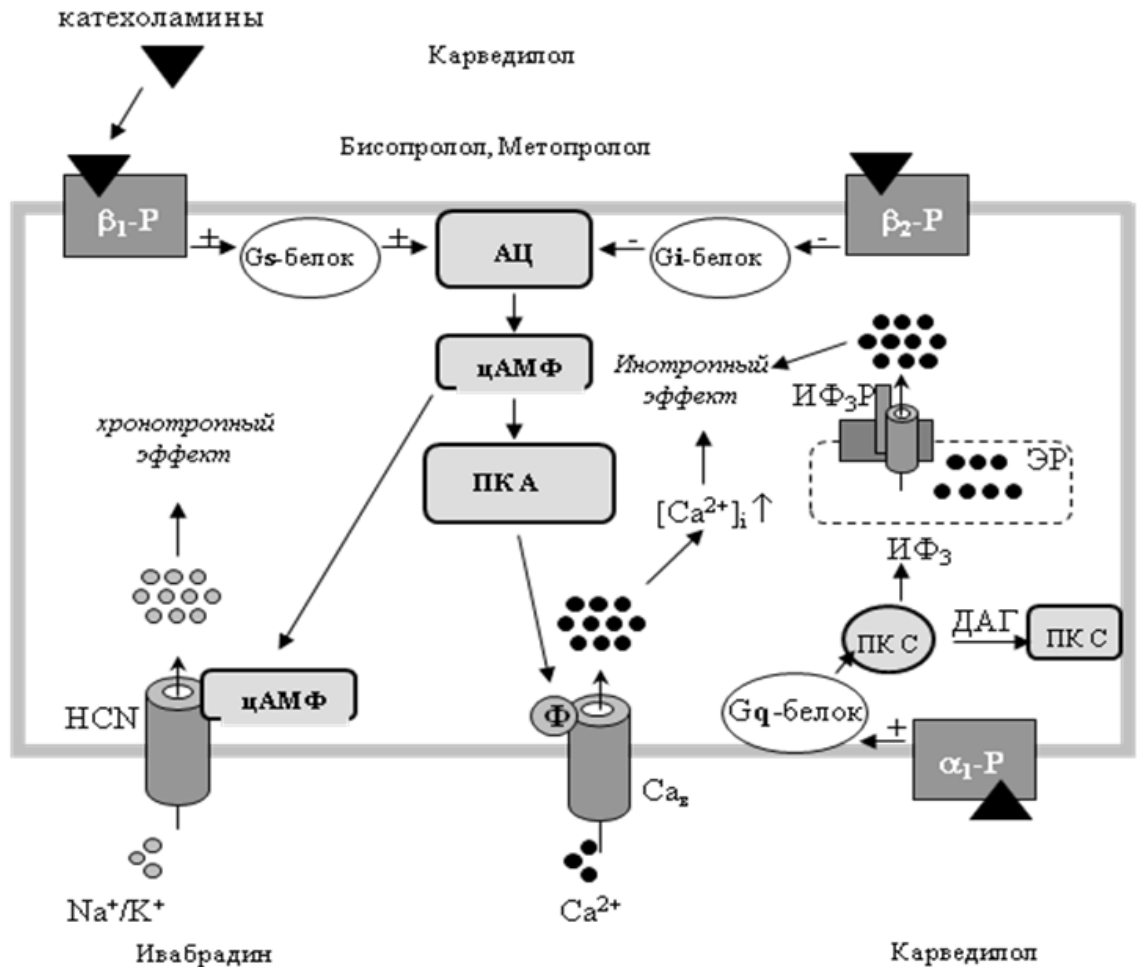


Рис. 3. Молекулярные механизмы действия β-блокаторов (бисопролол, метопролол, карведилол) и I_f ингибиторов (ивабрадин). α₁-P - α₁-адренергический рецептор; АЦ - аденилатциклаза; β_{1/2}-P - адренергические рецепторы; цАМФ - циклический аденозин-3,5-монофосфат; [Ca²⁺]_i - вольтаж зависимый Ca²⁺-канал; ДАГ - диацилглицерол; ЭР – эндоплазматический ретикулум; HCN - канал, активирующийся при гиперполяризации; ИФ₃ - инозитол-1,4,5-трифосфат; ИФ₃Р - ИФ₃-рецептор; Ф - фосфорилиция; PKA А/С – протеинкиназа А/С; ФЛС - фосфолипаза С

Были исследованы пациенты с зафиксированной ИБС (ИМ в анамнезе, коронарография, чрескожное или хирургическое коронарное вмешательство) возраст больных был больше 55 лет. Также критерием включения была ЧСС более 60 уд/мин. Фракция выброса у данных больных по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), не должна была превышать 40%. Через 2 недели была проведена рандомизация 77 больных для получения ивабрадина, в дальнейшем в 47 случаях дозу препарата увеличивали от 5 до 7,5 мг дважды в день. Данное

исследование было направлено на определение у пациентов с зафиксированной ИБС, сердечной недостаточностью риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также возможность использования ивабрадина у данных больных. В ходе лечения пациентов со СН применение ивабрадина ассоциировался со снижением ЧСС на 6 уд/мин в течение года и 5 уд/мин в течение 2-х лет при сравнении с плацебо. В группе больных, принимающих ивабрадин достоверных изменений в отношении первичной комбинированной точки (кардиоваскулярная смерть + госпитализация при возникновении или обострении сердечной недостаточности + госпитализация по поводу ОИМ) в сравнении с плацебо достичь не удалось. А в подгруппе пациентов с ЧСС выше 70 уд/мин ивабрадин уменьшил частоту конечных точек в отношении ИБС, а именно возникновение фатального и нефатального острого ИМ и связанную с ним госпитализацию ($p < 0,001$). Данные исследования соответствуют другим наблюдениям о том, что отрицательное влияние повышенной ЧСС на сердечно-сосудистую смертность было получено только при превышении ЧСС 75 или 83 уд/мин [113] и позволили предположить, что снижение ЧСС при ИБС наиболее эффективно проявляется в отношении коронарных конечных точек и у лиц с изначально высокой ЧСС.

Таким образом, снижение ЧСС при различных формах ИБС является первостепенной задачей. Бета-блокаторы являются «золотым стандартом» при ИБС, однако, нередко у больных имеются противопоказания к назначению данной группы препаратов, в таких случаях может быть использован новый препарат – ингибитор f-каналов ивабрадин.

1.4. Вариабельность сердечного ритма

Таким образом, ВРС представляет доступный, информативный и эффективный метод, позволяющий оценить состояние сердечно-сосудистой системы. Так, при ИБС происходят дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной систем, что выражается в нарушении ВРС, а именно активацией симпатического отдела ВНС и угнетением парасимпатического.

Поэтому, при ИБС, особенно после ИМ, оправдано применение препаратов, позитивно влияющих на ВРС

1.4.2. Влияние препаратов на вариабельность сердечного ритма

Бета-блокаторы. Препараты этой группы изменяют спектр сердечного ритма в сторону увеличения его высокочастотной составляющей; вклад среднечастотной и низкочастотной составляющих, напротив, уменьшается, что свидетельствует о нормализации вегетативной регуляции ритма сердца [30]. У больных ИБС бета-блокаторы приводят к значительному повышению ВРС за счет усиления влияния парасимпатической нервной системы, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы [155, 46]. А. Kardos et al. [143] исследовали действие липофильных (метопролол) и гидрофильных (атенолол) бета-блокаторов на вегетативный баланс у 50 пациентов, перенесших инфаркта миокарда. Атенлол (Катенол, Тенормин) в дозе 50 мг/сут и метопролол (Беталок, Вазокардин, Корвитол, Метокард) в дозе 100 мг/сут применяли в течение 4 недель. В этой работе как в покое, так и при нагрузке (психологический стресс, ортостатическая проба) частота сердечных сокращений и баланс симпатической и парасимпатических влияний были ниже в группе пациентов, получавших атенолол. Аналогичные результаты, свидетельствуют о менее выраженном влиянии атенолола на вегетативную нервную систему по сравнению с метопрололом. В. Wennerblom et al. [194] показали, что метопролол в дозе 100 мг в сутки, уменьшая тонус симпатической нервной системы, улучшал прогноз течения заболевания у больных ИБС со стенокардией напряжения (функциональный класс II-III). И.С. Явелов и соавт. (70) установили, что у больных с нестабильной стенокардией через 1 неделю регулярного приема метопролола и атенолола (в средней суточной дозе 282 и 148 мг в сутки соответственно) происходит нормализация ВРС и относительное увеличение вагусной активности, причем увеличение ВРС происходило только у больных со средней исходной частотой сердечных сокращений в покое более 67 уд/мин. В исследовании А. Mortara et al. [158] отмечено увеличение показателей временного

анализа ВРС у больных с ХСН при длительном воздействии неселективного бета-блокатора карведилола (Дилатренд) в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки. Была выявлена высокая активность нового кардиоселективного бета-блокатора бисопролола (Конкор), который значительно повышал параметры ВРС у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по NYHA) при назначении в течение 16 недель в дозе 5 мг 1 раз в сутки [168].

Ингибитор f-каналов (Ивабрадин). В настоящее время существуют единичные исследования о влиянии данного препарата на ВСП [60]. Но и они в полной мере не отражают конкретного влияния данного препарата на ВСП. В частности, по данным Макаровой Г.В. [45] 3-месячная терапия бисопрололом и ивабрадином достоверно и в одинаковой степени улучшили вегетативный баланс, определённый с помощью ВРС. Однако мало известно о прямом сравнении ББ и f-ингибиторов. В единственном найденном нами источнике, Joanides et al. (127) на 10 здоровых добровольцах сравнивали эффекты ивабрадина и неселективного ББ пропранолола на различные гемодинамические показатели, в т.ч. на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. При этом было показано, что как ивабрадин, так и пропранолол, повышали высокочастотную составляющую ВРС и увеличивали соотношение HF/LF. Однако небольшое количество пациентов и использование добровольцев в качестве объектов исследования снижают ценность исследования и ограничивают использование результатов в клинической практике.

Таким образом, в настоящее время существует недостаточно данных о значимости частоты сердечных сокращений при ОКС. Существующие шкалы оценки риска сердечно-сосудистой смертности при ОКС основаны в основном на Европейской популяции пациентов и могут не учитывать региональных особенностей, в частности, высокую смертность в Российской Федерации среди мужчин. Существуют лишь единичные данные о влиянии f-ингибитора ивабрадина на ВРС и представляется важным сравнить основные пульсурежающие препараты из группы ББ и f-ингибитора между собой по влиянию на вегетативный баланс у больных стабильной стенокардией.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика материала и дизайна исследования

2.1. Математическое моделирование прогнозирования летального исхода при остром коронарном синдроме, оценка маргинального эффекта и создание компьютерной программы «Кардиориск»

Проведено ретроспективное исследование 1000 историй болезни больных с ОКС (с подъемом/без подъема сегмента ST, результирующий в Q/поп-Q инфаркт миокарда левого желудочка или переведённых в стабильную стенокардию напряжения) в городской клинической больнице №21 г. Уфа в отделениях интенсивной терапии и реанимации и кардиологии за 2010-2013 годы (рисунок 4). При анализе историй болезни, в группе выживших (1-ая группа) и умерших (2-ая группа) регистрировались следующие параметры (по электрокардиограммам, реанимационным картам и записям в дневниках истории болезни): ЧСС при поступлении, в отделениях интенсивной терапии и кардиологии, исход ОКС, наличие осложнений, стаж ИБС, наличие ИМ в

анамнезе, наличие аритмии (предсердная или желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий)



Рис. 4. Дизайн исследования первого этапа исследования

Вычислялись следующие функциональные параметры: дельта ЧСС (разница между ЧСС при поступлении и выписке/в момент смерти), средняя ЧСС в стационаре, разница между ЧСС в приемном отделении и при выписке и другие.

2.2. Клиническое исследование

В клинической части было исследован эффект пульсурежающих препаратов per os ББ метопролола тартрата и f-ингибитора ивабрадина на вариабельность ритма сердца у 33 больных из группы тех пациентов, у которых ОКС перешел в стабильную стенокардию напряжения в слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с перекрёстным дизайном.

Критерии включения:

- ✓ стабильная стенокардия напряжения ФК II-III
- ✓ информированное согласие.

Критерии исключения:

- ✓ хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма

- ✓ невозможность отмены ББ в отмывочный период,
- ✓ АВ-блокада II и III степеней тяжести,
- ✓ брадикардия менее 60 уд/мин, синдром слабости синусового узла, тахикардия более 100 уд/мин,
- ✓ артериальная гипотензия менее 110/70 мм рт.ст.
- ✓ высокая артериальная гипертензия более 160/100 мм рт. ст.
- ✓ хроническая сердечная недостаточность IIБ - III ст,
- ✓ сахарный диабет,
- ✓ пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий,
- ✓ трепетание предсердий,
- ✓ выраженное ожирение,
- ✓ частая предсердная и желудочковая экстрасистолия.

Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 5.

После стабилизации состояния и перехода ОКС в стенокардию напряжения проводилась беседа с больным, были объяснены цель, задачи, риск и особенности проведения исследования. Если пациент подписывал информированное согласие, начинался отмывочный период – производилась отмена бета-блокаторов (которые принимали 100% пациентов) в период не менее двух с половиной дней. Данный период был связан с тем, что период полувыведения использованных ивабрадина и метопролола составляет 12 часов, а в большинстве клинических исследований требуется не менее 2,5 периодов полувыведения до начала новой терапии. Приём всех других препаратов (статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину и т.д.) не прекращался.

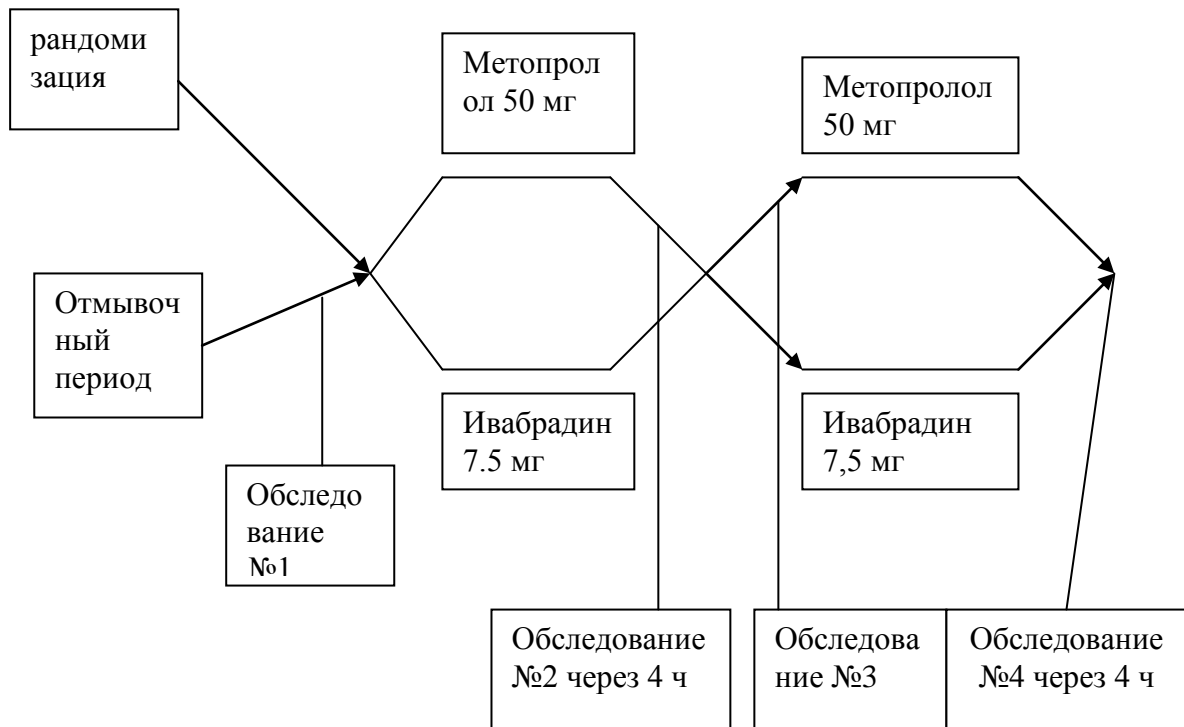


Рис. 5. Дизайн клинического исследования.

Соответственно через 2 дня начиналось исследование. При обследовании №1 всем пациентам производилось физикальное обследование, которое включало в себя измерение роста и веса, подсчет ЧСС, измерение АД. Затем пациентам проводилось исследование вариабельности ЧСС с помощью аппарата «Респикард». Больной был рандомизирован с помощью генератора случайных чисел (монетка). В соответствии с ответом больной был рандомизирован для получения ивабрадина («Кораксан», Сервье, Франция) 7,5 мг или метопролола тартрата («Эгилок», Геден Рихтер, Венгрия) 50 мг per os. Хотя препараты (метопролол и ивабрадин) визуально отличались между собой, в целях ослепления пациенту не рассказывалось, какой именно препарат был выдан. Через четыре часа, на пике действия препарата пациенты были повторно обследованы (обследование №2) на аппарате «Респикард».

Не менее чем через 2 дня пациенты были обследованы повторно. Снова проводилось физикальное исследование и исследование сердечного ритма с помощью аппарата «Респикард» (обследование №3). Затем больные, получавшие ранее ивабрадин 7,5 мг, принимали 50 мг метопролола per os, и наоборот,

получавшие метопролол 50 мг, принимали ивабрадин 7,5 мг. Через 4 часа больные были повторно обследованы физикально и на аппарате «Респикард» (обследование №4).

Побочных эффектов при использовании препаратов (выраженная брадикардия, синусовая тахикардия, нарушения ритма, коллапсы и т.п.) в процессе исследования не отмечено.

2.2.1 Методы исследования variability ритма сердца и вычисляемые параметры

Результаты мониторинга ЭКГ за временной промежуток не менее 5 мин используются для определения ВРС, которая является дополнительным параметром ВРС является дополнительным параметром, для определения депрессии сегмента ST, определения числа экстрасистол и т. д. В современной клинической используют две основные группы анализа ВРС: во временной области и анализ в частотной области [51, 52].

Среди методов анализа во временной области выделяют два основных направления: статистические методы, основанные на оценке различных характеристик интервалов RR, и геометрические методы, заключающиеся в оценке формы и параметров гистограммы распределения интервалов RR за исследуемый промежуток времени [55, 17].

Во временной области анализа выделяют два основных направления: статистические методы, основанные на оценке различных характеристик интервалов RR, и геометрические методы, заключающиеся в оценке формы и параметров гистограммы распределения интервалов RR за исследуемый промежуток времени [31].

Статистические методы основаны на измерении NN-интервалов, а также на сравнении показателей. Они дают количественную оценку variability. У пациентов после обследования была получена кардиоинтервалограмма, которая представляет собой совокупность RR-интервалов, которые отображаются друг за другом.

Для анализа кардиоинтервалограммы используются следующие критерии:

- SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов. Отражает все периодические составляющие вариабельности за время записи, то есть является суммарным показателем ВСР,
- RMSSD – данные оценки сравнения NN-интервалов,
- pNN50 – данный критерий представляет отношение NN-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, с общим числом NN-интервалов.

Для анализа ВСР используются также геометрические методы. Сущность заключается в получении закона распределения кардиоинтервалов как случайных величин. Распределение продолжительности кардиоинтервалов отображают на гистограмме.

Индекс вегетативного равновесия показывает соотношение влияния на сердечно-сосудистую систему симпатической и парасимпатической систем. Показатель адекватности процессов регуляции позволяет определить влияние на синусовый узел симпатического отдела. Вегетативный показатель ритма отражает баланс регуляции работы сердечно-сосудистой системы со стороны симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Индекс напряжения указывает на степень влияния нервной системы на работу сердца.

Благодаря данному методу можно оценить активность симпатической вегетативной нервной системы по отношению к сердцу. У здорового человека на скаттерограмме эллипс будет вытянут вдоль биссектрисы.

Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить влияние на работу сердца различных регуляторных систем.

Выделяют три основных спектральных компонента, которые соответствуют колебаниям ритма сердца различной периодичности.

Выделяют высокочастотные (High Frequency — HF), низкочастотные (Low Frequency — LF) и очень низкочастотные (Very Low Frequency — VLF) компоненты, которые используются при кратковременной записи ЭКГ. HF компонент связан с дыхательными движениями и отражает влияние на работу

сердца блуждающего нерва. LF компонент характеризует влияние на сердечный ритм как симпатического отдела, так и парасимпатического. VLF компоненты отражают действие различных факторов, к которым относят, например, сосудистый тонус, систему терморегуляции и др.

Важными параметрами являются также параметр Total (Total Frequency) – общая мощность спектра, индекс централизации IC (вычисляется по формуле $(HF+LF)/VLF$) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF. TF – позволяет оценить суммарную активности воздействий на ритм сердца вегетативной нервной системы. LF/HF – характеризует баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

2.2.2 Анализ результатов исследования

При анализе данных клинического исследования изучались следующие параметры: ЧСС, АД, высокочастотные (HF), низкочастотные (LF) компоненты и их соотношение (HF/LF), а также стандартное отклонение всех NN-интервалов (SDNN), данные оценки сравнения NN-интервалов (RMSSD), отношение NN-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, с общим числом NN-интервалов (pNN50).

На первом этапе были получены средние значения при обследовании №1 во всей выборке и в 2-х группах, рандомизированных для приёма метопролола и ивабрадина.

На втором этапе вычислялись средние значения ВРС, полученные при обследовании №2. При этом вычислялись изменения параметров (дельта) по сравнению с исследованием №1.

На третьем этапе анализировались параметры ВРС в исследованиях №3 и №4 и динамика их изменения.

На четвёртом этапе суммировались данные, полученные при обследованиях №1 и №2 и №3 и №4 при приёме ивабрадина и метопролола. Таким образом, вычислялись средние значения и изменение параметров ВРС для метопролола и для ивабрадина для всей выборки.

На пятом этапе сравнивались достоверность изменений при действии ивабрадина и метопролола с помощью критерия Стьюдента для парных величин.

2.3. Статистические методы

Логистическая регрессия используется для определения вероятности возникновения какого-либо события по значениям множества признаков. Для этого используется зависимая переменная Y , которая имеет лишь одно из двух значений — либо числа 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (также называемых признаками, предикторами или регрессорами) — вещественных x_1, x_2, \dots, x_n , на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной. Указанные выше параметры (факторы риска) оценивались с точки зрения значимости для выживания пациентов. Имеющие наибольший эффект на смертность при ОКС были использованы для создания бинарных регрессий. Существует 3 разные модели регрессии:

1. $\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z e^{-\frac{t^2}{2}} dt$ – функция стандартного нормального распределения $N(0,1)$ (пробит-модель);

2. $\Lambda(z) = \frac{e^z}{1 + e^z}$ – функция стандартного логистического распределения (логит-модель);

3. $G(z) = 1 - \exp(-e^z)$ – функция стандартного распределения экстремальных значений (минимума) I -го типа (распределение Гомпертца, гомпит-модель).

Функции плотности распределений первых двух моделей являются четными функциями (графики этих плотностей симметричны относительно оси ординат), тогда как функция плотности последнего из трех распределений не обладает таким свойством. Её график асимметричен и «скошен» в сторону отрицательных значений аргумента. Для оценки моделей использовался метод максимального правдоподобия, и затем сравнивались максимумы функций правдоподобия (или максимумов логарифмических функций правдоподобия) для выбранной и оригинальной модели с помощью критериев Акаике (критерий, применяющийся

исключительно для выбора из нескольких статистических моделей), Шварца и Ханнана-Куинна (используются исключительно для сравнения моделей между собой, без содержательной интерпретации значений этих критериев). На основании данных критериев определялась оптимальная модель регрессии и маржинальный эффект (степень влияния на исход) каждого из параметров.

При создании бинарной модели регрессии проводилась кластеризация по ЧСС при поступлении: первый кластер с ЧСС <90 уд/мин, второй – от 90 до 99, третий – 100–109, четвертый – 110–129 и пятый – >130, и в каждом кластере определялся маржинальный эффект по влиянию на смертность.

Программа статистики Eviews позволяет строить не только модели бинарного выбора, но и модели множественного выбора, как с порядковыми, так и с неупорядоченными альтернативами. Для оценки адекватности построенной бинарной модели в Eviews рассчитывались псевдо-коэффициент детерминации, логарифмические функции правдоподобия, коэффициент МакФаддена, информационные критерии Акаике, Шварца, Ханнана-Куинна. Также с помощью данной программы проводилось исследование включенных в модель факторов на мультиколлинеарность (тесная корреляционная взаимосвязь между отбираемыми для анализа факторами, совместно воздействующими на общий результат). Для этого рассчитывался определитель корреляционной матрицы. Чем ближе к нулю определитель матрицы межфакторной корреляции, тем сильнее мультиколлинеарность факторов и ненадежнее результаты множественной регрессии. Чем ближе к единице детерминант (определитель) матрицы межфакторной корреляции, тем меньше мультиколлинеарность факторов.

Также для оценки построения модели использовался так называемый маржинальный эффект факторов, входящих в модель. Маржинальный эффект фактора x_{it} , $i=1,2,\dots,n$; $t=1,2,\dots,T$ указывает на сколько изменится функция $F(\alpha'x_t)$ (характеризующей вероятностью того, что $y=1$) при изменении фактора x_{it} на единицу.

Маржинальный эффект факторов x_t для модели бинарного выбора оцениваются на основе следующего выражения:

$$\partial M[y_i|x_i]/\partial x_i = \{ \partial F(\alpha'x_i) / \partial(\alpha'x_i) \} \cdot \alpha = f(\alpha'x_i) \cdot \alpha,$$

где $f(\cdot)$ – плотность безусловного распределения, соответствующая интегральному распределению $F(\cdot)$ и дифференцирование осуществляется по вектору x_i . Для нормального распределения маржинальный эффект рассчитывается по формуле

$$\partial M[y_i|x_i]/\partial x_i = \phi(\alpha'x_i) \cdot \alpha,$$

где $\phi(\cdot)$ – плотность стандартного нормального распределения.

Для логистического распределения производная функции этого закона по факторам x_i функция $f(\alpha'x_i)$ имеет следующий вид:

$$\partial \Lambda[\alpha'x_i]/\partial x_i = e^{\alpha'x} / (1 + e^{\alpha'x})^2 = \Lambda(\alpha'x_i) \cdot [1 - \Lambda(\alpha'x_i)].$$

Соответственно в *logit*-модели маржинальные эффекты определяются как

$$\partial M[y_i|x_i]/\partial x_i = \Lambda(\alpha'x_i) \cdot [1 - \Lambda(\alpha'x_i)] \cdot \alpha,$$

Маржинальный эффект для *probit*- и *logit*-моделей зависит от значений независимых факторов x . Поэтому всегда определяется так называемый «средний маржинальный эффект» в области существования значений независимых факторов.

Существуют несколько подходов к оценке маржинального эффекта. Первый основан на усреднении значений независимых факторов, таким образом сначала рассчитываются выборочные средние всех факторов \bar{x}_i , $i=1,2,\dots, n$, а затем для оценки среднего эффекта определяется $f(\alpha'\bar{x}) \cdot \alpha$. В соответствии со вторым подходом маржинальные эффекты оцениваются для каждого наблюдения, затем по полученным оценкам этих индивидуальных маржинальных эффектов определяется его среднее значение. Нами использован второй подход.

После проведения математического моделирования была создана программа «Кардиориск», обеспечивающая вычисление риска смертельного исхода при госпитализации больного в стационар в диапазоне от 0 до 1. Эффективность созданной модели была протестирована с помощью отдельной выборки пациентов из 50 пациентов с острым коронарным синдромом (25 выживших и 25 умерших). Более подробно созданная модель описана в главе 3.

При статистической обработке использовались достоверность различий для критерия Стьюдента в парных группах, корреляционный анализ Спирмена. Программа MedCalc была использована для проведения Receiver Operating Characteristic (ROC) анализа кривой, с вычислением чувствительности, специфичности, пропорций и позитивных/негативных значений для всех возможных критических значений. ROC-кривая — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, отображает соотношение между долей верных положительных классификаций от общего числа положительных классификаций (англ. true positive rate, **TPR**, называемой чувствительностью алгоритма классификации) с долей ошибочных положительных классификаций от общего числа отрицательных классификаций (англ. false positive rate, **FPR**, величина $1 - \text{FPR}$ называется специфичностью алгоритма классификации) при варьировании порога решающего правила.

Количественную интерпретацию ROC даёт показатель AUC — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию).

ГЛАВА III. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ВОЗМОЖНОСТЬ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В существующих на сегодняшний день шкалах оценки риска используются множество факторов, таких как определённые при физикальном обследовании, артериальное давление, частота сердечных сокращений, концентрация биомаркеров, параметры электрокардиограммы и т.п. В проведённом исследовании нами рассматривались только те факторы риска, которые можно определить или узнать в приёмно-диагностическом отделении стационара или на

приёме врача в поликлинике: стаж ИБС, ИМ в анамнезе, наличие различных видов аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, предсердная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия).

3.1. Общая характеристика контингента больных в исследовании

Проведено ретроспективное исследование 1000 историй болезни пациентов, госпитализированных в ГКБ№ 21 г.Уфы с диагнозом «ОКС» (с подъемом и без подъема сегмента ST). Из 1000 пациентов с ОКС выжило 928 – группа 1, умерло 72 – группа 2, из них женщин 409, мужчин 591. Средний возраст больных составил $64,3 \pm 0,5$ лет ($64,9 \pm 1,4$ в 1-й группе и $69,5 \pm 2$ во 2-й). Средняя продолжительность ИБС в анамнезе составила $5,95 \pm 0,3$ лет. ИМ в анамнезе установлен у 423 больных (табл. 1).

Осложнения имелись у 64 человек, из них кардиогенный шок у 50 больных, отек легких у 13 больных, разрыв сердца у 1 больного. ИМ развился у 515 больных, из них у 280 – без зубца Q, у 235 – ИМ с зубцом Q, у 485 больных ОКС перешел в стабильную стенокардию (рисунок 6). У мужчин ИМ с зубцом Q встречался в 143 случаях, у женщин в 92. От ИМ с зубцом Q умерло 59 человек, они имели следующие осложнения: кардиогенный шок – 43 человека, отек легких – 11 человек и разрыв сердца – 1 человек.

Таблица 1. Характеристика контингента исследования у больных с ОКС

| Параметр | Вся группа, n=1000 | группа 1, n=928 | группа 2, n=72 |
|----------------------------|--------------------|-----------------|----------------|
| Возраст | $64,3 \pm 0,5$ | $64,9 \pm 1,4$ | $69,5 \pm 2$ |
| Пол М/Ж | 591/409 | 554/374 | 37/35 |
| ИМ в анамнезе | 423 | 400 | 23 |
| Стаж ИБС | $5,95 \pm 0,3$ | $5,6 \pm 0,3$ | $6,3 \pm 0,5$ |
| Фибрилляция предсердий | 95 (9,5%) | 39 (3,9%) | 56 (5,6%) |
| Желудочковая тахикардия | 25 (2,5%) | 5 (0,5%) | 20 (2%) |
| Предсердная экстрасистолия | 66 (6,6%) | 64 (6,4%) | 2 (0,2%) |

| | | | |
|-----------------------------|-----------|---------|----------|
| Желудочковая экстрасистолия | 96 (9,6%) | 90 (9%) | 6 (0,6%) |
|-----------------------------|-----------|---------|----------|

От ИМ без зубца Q умерло 13 человек, из них кардиогенный шок был у 7 больных, отек легких у 2 больных (рисунок 7).

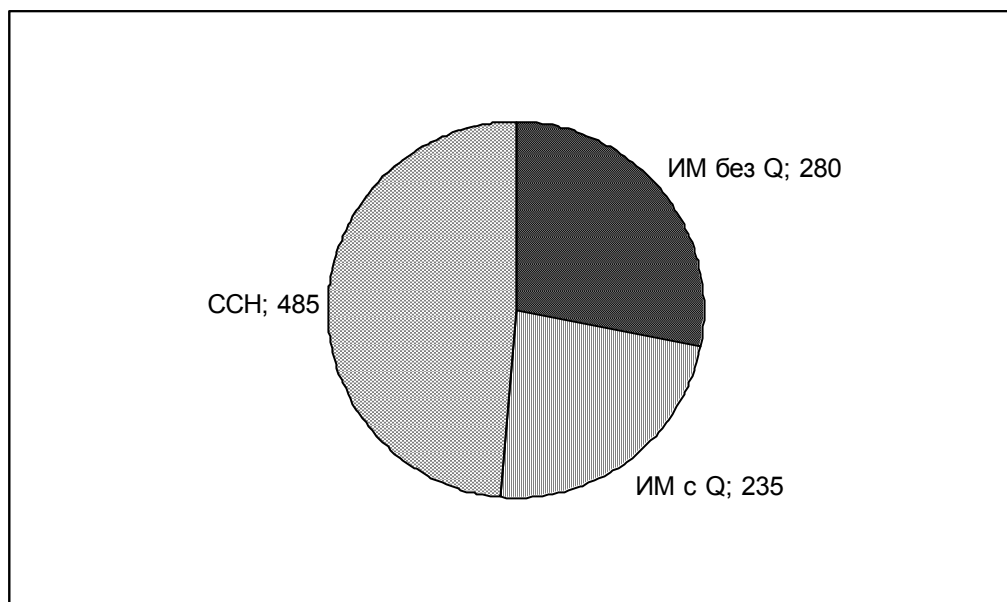


Рис. 6. Распределение диагнозов у больных с ОКС

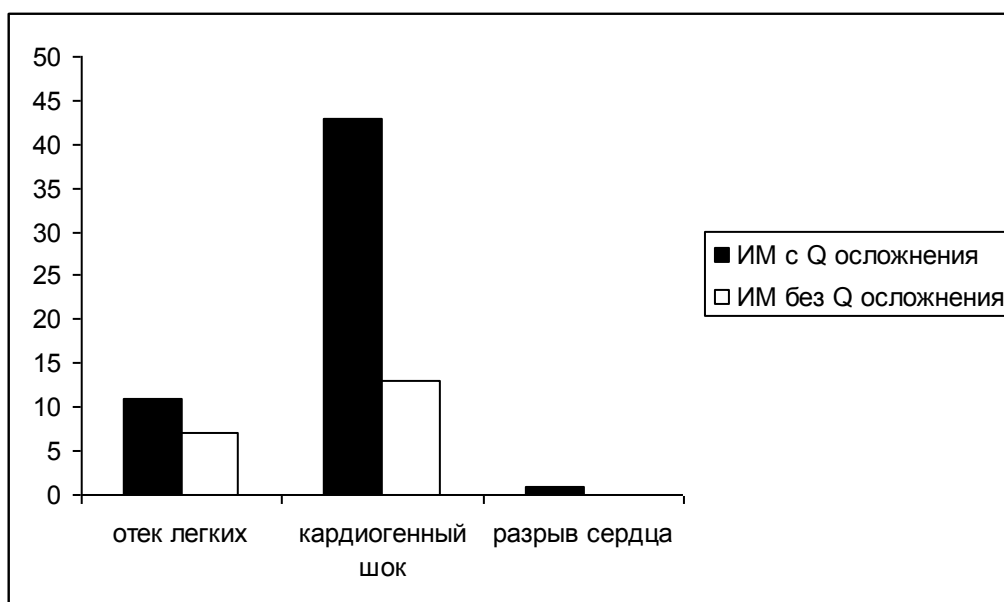


Рис. 7. Распределение осложнений у умерших больных

Различные виды аритмий были распределены следующим образом: синусовая тахикардия – у 54 больных, предсердная экстрасистолия – у 66

больных, желудочковая экстрасистолия – у 97 больных, фибрилляция предсердий – у 96 больных и желудочковая тахикардия – у 25 больных.

Тромболитическую терапию получали 102 больных с ИМ с зубцом Q, 133 человека не проходили процедуру тромболизиса вследствие противопоказаний и длительного временного промежутка от начала ангинозного приступа. В группе больных получавших тромболитическую терапию умерло 19 человек (10 от кардиогенного шока, 9 от отека легких), в группе больных без тромболизиса - 40 человек (рисунок 8). В настоящем исследовании не ставилась задача глубокого анализа лечения пациентов с острым коронарным синдромом.

Сопутствующие заболевания встречались у 587 человек, в 385 случаях гипертоническая болезнь, в 112 случаях сахарный диабет и в 90 случаях их сочетание.

Все больные, находясь в стационаре, получали стандартную терапию, включающую в себя ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы, статины, нитраты, дезагреганты.

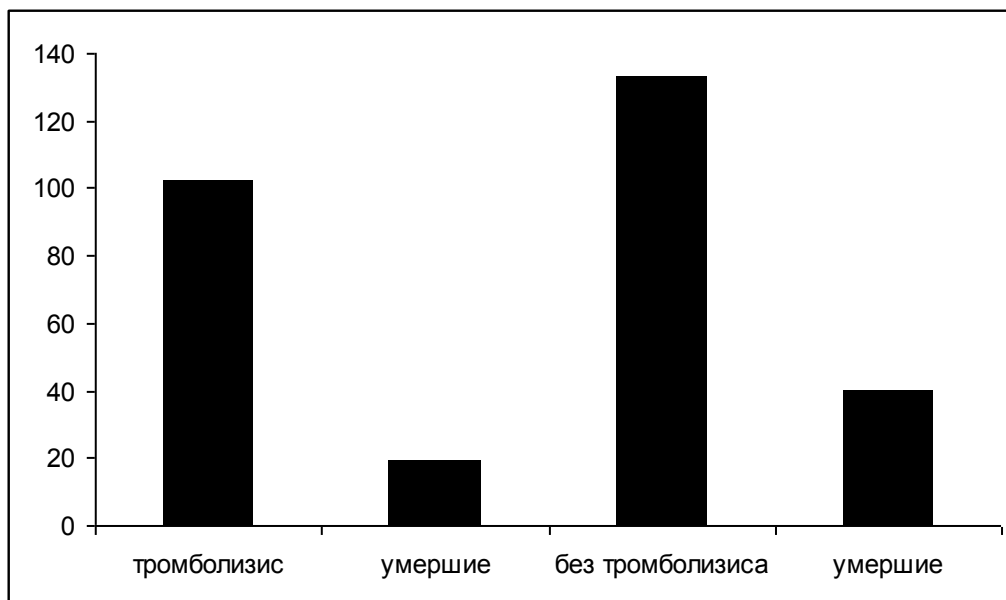


Рис. 8. Тромболитическая терапия у больных с ИМ с зубцом Q

3.2. Математическое моделирование прогнозирования летального исхода у больных с острым коронарным синдромом

3.2.1 Метод частных регрессий

В начале были построены частные бинарные регрессии по некоторым показателям (факторам риска), определённым у пациентов. Для каждого из моделей регрессии были построены 3 модели – пробит, логит и гомпит и выбрана наиболее оптимальная.

Пробит-регрессия — применяемая в различных областях, статистическая (нелинейная) модель и метод анализа зависимости качественных (в первую очередь — бинарных) переменных от множества факторов, основанная на нормальном распределении. Пробит-модель позволяет оценить вероятность того, что анализируемая (зависимая) переменная примет значение 1 при заданных значениях факторов (то есть это оценка доли "единиц" при данном значении факторов). В пробит-модели пробит-функция от вероятности моделируется как линейная комбинация факторов (включая константу).

Логит-модель — модель, относящаяся к классу таких моделей, для анализа которых неприменимы обычные методы регрессионного анализа. Отличие ее состоит в том, что в ней зависимая переменная может принимать лишь ограниченное число значений, в простейшем случае — либо 0, либо 1. Задача состоит в том, чтобы определить вероятность принятия зависимой переменной значения 0 или 1. Здесь в качестве аналитического средства применяется логистическая функция (выраженная в логарифмической форме), отсюда и название.

Гомпит-модель (распределение Гомпертца) – модель, при которой используется распределение экстремальных значений I -го типа.

Были изучены результаты применения метода максимального правдоподобия для оценивания параметров α и β моделей по упомянутым выше факторам риска:

$$y_i = G(\alpha + \beta x_i) + \varepsilon_i, i=1, \dots, n$$

С помощью данных моделей был изучен результат госпитализации в зависимости от 9 факторов риска и оценена их значимость: 1) возраст, 2) пол, 3) стаж ИБС, 4) ИМ в анамнезе, 5) фибрилляция предсердий, 6) желудочковая

тахикардия, 7) предсердная экстрасистолия, 8) желудочковая экстрасистолия, 9) ЧСС.

1. Зависимость исхода госпитализации от возраста пациента.

Лучше всего данный фактор описывались логит-моделью. В результате создания модели были получены следующие результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,008182, что означает, что построенная модель объясняется на 0,82% фактором «возраст». $P(LR-stat) = 0,004 < 0,05$, то есть гипотезу H_0 о неадекватности модели можно отвергнуть. Для коэффициентов при выбранном факторе (возраст) $p < 0,05$, что свидетельствует о статистической значимости коэффициентов. Свободный член также статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,258; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -256,6644; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5173, 0,5271 и 0,5211 соответственно. В целом можно сказать, что фактор «возраст пациента» влияет на исход госпитализации и, скорее всего, будет значимым при построении многофакторной модели.

2. Зависимость исхода госпитализации от пола пациента.

Лучше всего данные описаны логит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,003637, что означает, что построенная модель объясняется на 0,36% фактором «пол пациента». $P(LR-stat) = 0,17 > 0,05$, то есть гипотезу H_0 о неадекватности модели отвергнуть нельзя. Для коэффициентов при выбранном факторе (пол пациента) $p = 0,1687 > 0,05$. Это свидетельствует о статистической незначимости коэффициента. Свободный член статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,2585; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -257,8407; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5197, 0,5295 и 0,5234 соответственно. В целом можно сказать, что фактор «пол пациента» не влияет на исход госпитализации, и скорее всего, будет незначимым при построении многофакторной модели.

3. Зависимость исхода госпитализации от стажа ИБС.

Лучше всего данные описаны гомпит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,000641, что означает, что построенная модель объясняется на 0,06% фактором «стаж ИБС». $P(LR-stat)=0,5646 > 0,05$, то есть гипотеза о неадекватности модели H_0 не отвергается; для коэффициента при выбранном факторе (стаж ИБС) $p=0,5642 > 0,05$. Это свидетельствует о статистической незначимости коэффициента. Свободный член статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,2587; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -258,616; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,521232, 0,531048 и 0,524963 соответственно. В целом, можно сказать, что фактор «стаж ИБС» не влияет на исход госпитализации и не будет незначимым при построении многофакторной модели.

4. Зависимость исхода госпитализации от показателя «ИМ в анамнезе».

Лучше всего данные описаны гомпит-моделью, рассмотрим получившиеся результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,006773, а значит, построенная модель объясняется на 0,68% фактором «инфаркт миокарда в анамнезе». $P(LR-stat)=0,61171 > 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели не отвергается. Однако, это значение близко к 0,05, что означает, что этот фактор из дальнейшего рассмотрения исключаться не должен; Достоверность при выбранном факторе риска (инфаркт миокарда в анамнезе) $p=0,0618 > 0,05$, что свидетельствует о статистической незначимости с вероятностью 5%. Свободный член статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,2583; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -257,0292; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5181, 0,5279 и 0,5218 соответственно. В целом, можно сказать, что фактор «инфаркт миокарда в анамнезе» может влиять на исход госпитализации, и возможно будет значимым при построении многофакторной модели.

5. Зависимость исхода госпитализации от показателя «фибрилляция предсердий»

Лучше всего данные описаны логит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,021395, а значит построенная модель объясняется на 2,14% фактором «фибрилляция предсердий». $P(LR-stat) = 0,000876 < 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели отвергается. Для коэффициента при выбранном факторе (фибрилляция предсердий) $p = 0,0003 < 0,05$, что свидетельствует о статистической значимости коэффициента. Свободный член также статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,257; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -253,2451; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5105, 0,5203 и 0,5142 соответственно. В целом, можно сказать, что фактор «фибрилляция предсердий» влияет на исход госпитализации, и скорее всего, будет значимым при построении многофакторной модели.

6. Зависимость исхода госпитализации от показателя «желудочковая тахикардия»

Лучше всего данные описаны логит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,012548, а значит, построенная модель объясняется на 1,25% фактором «желудочковая тахикардия». $P(LR-stat) = 0,010822 < 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели отвергается. Для коэффициента при выбранном факторе (желудочковая тахикардия) $p = 0,0087 < 0,05$, что свидетельствует о статистической значимости коэффициента. Свободный член также статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,257828; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -255,5347; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5151, 0,5249 и 0,5188 соответственно. В целом, можно сказать, что фактор «желудочковая тахикардия» влияет на исход госпитализации, и, скорее всего, будет значимым при построении многофакторной модели.

7. Зависимость исхода госпитализации от показателя «предсердная экстрасистолия».

Лучше всего данные описаны гомпит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,004413, а значит, построенная модель объясняется на 0,44% фактором «предсердная экстрасистолия». $P(LR-stat) = 0,130712 > 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели не отвергается. Для коэффициента при выбранном факторе (предсердная экстрасистолия) $p = 0,1418 < 0,05$, что свидетельствует о статистической незначимости коэффициента. Свободный член статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,2585; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -257,6399; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5193, 0,5291 и 0,523 соответственно. В целом, можно сказать, что фактор «предсердная экстрасистолия» не влияет на исход госпитализации, и, скорее всего, будет незначимым при построении многофакторной модели.

8. Зависимость исхода госпитализации от показателя «желудочковая экстрасистолия»

Все модели показали незначимые результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0, что означает, что построенная модель объясняется на 0% фактором «желудочковая экстрасистолия». $P(LR-stat) = 0,9947 > 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели не отвергается. Для коэффициента при выбранном факторе $p = 0,9947 > 0,05$, что свидетельствует о статистической незначимости коэффициента. Свободный член статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,2588; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -258,7818; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,5216, 0,5314 и 0,5253 соответственно. В целом, можно сказать, что фактор «желудочковая экстрасистолия» не влияет на исход госпитализации, и скорее всего, будет незначимым при построении многофакторной модели.

9. Зависимость исхода госпитализации от показателя «ЧСС».

Лучше всего данные описаны логит-моделью, рассмотрим получившиеся результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,04513, а значит,

построенная модель объясняется на 0,45% фактором «инфаркт миокарда в анамнезе». $P(LR-stat)=0,0035 < 0,05$, то есть гипотезу H_0 о неадекватности модели можно отвергнуть. Для коэффициентов при выбранном факторе (возраст) $p < 0,05$, что свидетельствует о статистической значимости коэффициентов. Свободный член также статистически значим; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,254; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -247,104; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,498, 0,508 и 0,502 соответственно. В целом можно сказать, что фактор «ЧСС» влияет на исход госпитализации и, скорее всего, будет значимым при построении многофакторной модели.

Таким образом, в результате построения частных регрессий показателей пациентов с ОКС по моделям гомпит, пробит и логит были выделены следующие факторы, наиболее значимые для исхода пациента с острым коронарным синдромом на основании данных при поступлении в стационар: 1) возраст, 2) ИМ в анамнезе, 3) фибрилляция предсердий, 4) желудочковая тахикардия, 5) ЧСС.

3.2.2. Многофакторная модель выживаемости пациентов с острым коронарным синдромом

На основе проведенного выше анализа частных бинарных регрессий строилась многофакторная модель зависимости смертности пациентов с ОКС в стационаре в зависимости от следующих факторов:

1. Возраст,
2. Пол,
3. ИМ в анамнезе,
4. Пребывание в реанимации,
5. Фибрилляция предсердий (ФП),
6. Желудочковая тахикардия (ЖТ),
7. Предсердная экстрасистолия (ПЭ),
8. ЧСС.

В зависимости от вышеперечисленных факторов строились 3 типа бинарных моделей и проводилась их селекция моделей в зависимости от значимости. С каждым последующим шагом создавалась модель с меньшим количеством факторов риска, достаточной предикторной силой, но без значительной потери мощности (эффективности).

1. Модель от 8 факторов.

Лучше всего данные выражаются в логит-модели. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,513699, что означает, что построенная модель на 51,37% объясняется введенными факторами. $P(LR-stat) = 0 < 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели отвергается. Коэффициенты при факторах «пол», «возраст», «ПЭ» и «ЧСС» имеют $p > 0,05$, что свидетельствует о статистической незначимости коэффициентов. Наиболее незначимым является фактор «пол пациента», исключим его из модели; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,199; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -125,7731; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,272090, 0,321246 и 0,290775 соответственно.

2. Модель от 7 факторов.

Лучше всего данные описаны логит-моделью. В результате моделирования были получены следующие результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,512808, что означает, что построенная модель на 51,28% объясняется введенными факторами; $p(LR-stat) = 0 < 0,05$, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели отвергается; коэффициенты при факторах «ПЭ» и «ЧСС» имеют $p > 0,05$. Наиболее незначимым является фактор «ПЭ», исключим его из модели; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,199; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -126,0037; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,270548, 0,314789 и 0,287364 соответственно.

3. Модель от 6 факторов.

Лучше всего данные описаны логит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,512678, что означает, что построенная модель на 51,27% объясняется введенными факторами. Prob (LR-stat)= 0<0,05, то есть можно отвергнуть гипотезу H_0 о неадекватности модели; коэффициенты при факторе «ЧСС» с $p>0,05$. Это свидетельствует о статистической незначимости коэффициента. Однако при проведении анализа частных регрессий было показано, фактор «ЧСС» очень значим и вносит большой вклад в итоговый коэффициент МакФаддена. Поэтому проанализировав все модели, попробуем исключить фактор «ФП»; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,199; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood уменьшилось и равно -126,0372; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна уменьшились и равны 0,2686, 0,3079 и 0,2836 соответственно.

4. Модель от 5 факторов.

Лучше всего данные описаны логит-моделью. В результате моделирования были получены следующие результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена незначительно уменьшился и равен 0,5008, а значит построенная модель на 50,08% объясняется введенными факторами.

$P(LR-stat)= 0<0,05$, то есть можно отвергнуть гипотезу H_0 о неадекватности модели; коэффициент при факторе «ЖТ» с $p>0,05$, что свидетельствует о статистической незначимости коэффициента. Исключим его из модели; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,201; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood уменьшилось и равно -129,1113; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна уменьшились и равны 0,272768, 0,307177 и 0,285847 соответственно.

5. Модель от 4 факторов.

Лучше всего данные описаны логит-моделью. В результате моделирования были получены следующие результаты: псевдокоэффициент детерминации МакФаддена незначительно уменьшился и равен 0,494004, что означает, что построенная модель на 49,4% объясняется введенными факторами. $P(LR-$

stat) $\leq 0,05$, то есть мы отвергаем гипотезу H_0 о неадекватности модели; все коэффициенты при факторах с $p < 0,05$. Это свидетельствует о статистической значимости коэффициентов; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,202; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood уменьшилось и равно -130,8669; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна уменьшились и равны 0,274282, 0,303776 и 0,285493 соответственно. Полученная модель является адекватной и статистически значимой.

Таким образом, на основе частных бинарных регрессий была построена многофакторная модель смертности пациентов в зависимости от следующих факторов: возраст, пол, инфаркт миокарда в анамнезе, пребывание в реанимации, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, предсердная экстрасистолия, ЧСС. В результате селекции наиболее значимых факторов были созданы модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4 факторов. Последняя модель достоверна и на 49,4% объясняется использованными факторами (возраст, ИМ в анамнезе, пребывание больного в реанимации, ЧСС).

3.3. Создание программы расчета риска смерти у больных с острым коронарным синдромом «Кардиориск»

3.3.1. Интерфейс программы

На основе полученной ранее модели расчета риска выживаемости в стационаре при ОКС были разработаны алгоритмы, положенные в основу компьютерной программы, которая может быть использована врачом-кардиологом или терапевтом, а также в приёмных отделениях лечебных учреждений в качестве модуля, позволяющего проводить автоматизированные расчеты и анализ основных параметров ОКС. Программа работает в среде Windows и достаточно проста в использовании.

В качестве входной информации используются следующие параметры: ЧСС, возраст, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, пребывание больного в

реанимации, наличие фибрилляции предсердий, желудочковой тахикардии, предсердной экстрасистолии и желудочковой экстрасистолии. В качестве выходной информации должна выступать вероятность летального исхода. По результатам введенных данных программа получает цифровое значение оценки риска смерти до 0 до 1, которое можно оценить как вероятность смерти (0 – очень низкая, 1-максимальная).

Программа предусматривает два сценария расчета риска летального исхода больного, в зависимости от нахождения пациента в реанимации или в кардиологическом отделении. На рисунке 9 и рисунке 10 представлены примеры расчета риска больного с ОКС из группы выживших и группы умерших соответственно.

Form1

Метод расчета

Сценарий 1

Сценарий 2

ЧСС = 80

Возраст = 76

Наличие ИМ

Наличие Reanim

Фибрилляция предсердий

Желудочковая тахикардия

Синусовая тахикардия

Предсердная экстрасистолия

Желудочковая экстрасистолия

из файла строка

Загрузить

РАСЧЕТ

Значение вероятности смертности,

Кластер первый,
0,740430876536817

Рис. 9. Пример расчёта риска смерти у больного с ЧСС – 80 уд/мин., в возрасте 76 лет с фибрилляцией предсердий и перенесенным инфарктом миокарда (пациент выжил)

Рис. 10. Пример расчёта риска смерти у больного с ЧСС – 100 уд/мин., в возрасте 76 лет с перенесенным инфарктом миокарда и желудочковой экстрасистолией, больной находился в реанимации (умер)

3.3.2. Тестирование программы «Кардиориск»

Для тестирования программы были использованы данные других 50 больных с ОКС (25 умерших, 25 выживших). Использовалась стратификация риска смерти исходя из полученных данных в окошке «Значение вероятности смертности» – низкий (0-0,5), умеренный (0,5-0,75), высокий (более 0,75). Были получены следующие результаты. Из 25 выживших больных 14 имели низкий риск смерти, 6 человек – умеренный и 5 человек – высокий (табл. 2). В группе умерших все 25 человек имели высокий риск смерти. Таким образом, можно расценить эффективность программы с чувствительностью 80% (рисунок 11) и специфичностью 100%.

Таблица 2. Тестирование эффективности программы оценки риска смерти при остром коронарном синдроме

| Риск смерти | Выжившие (n=25) | Умершие (n=25) |
|-------------|-----------------|----------------|
|-------------|-----------------|----------------|

| | | |
|------------------------------------------|----------|-----------|
| Высокий (более 0,75) | 5 (20%) | 25 (100%) |
| Средний и низкий (меньше или равно 0,75) | 20 (80%) | 0 |
| Всего | 100% | 100% |

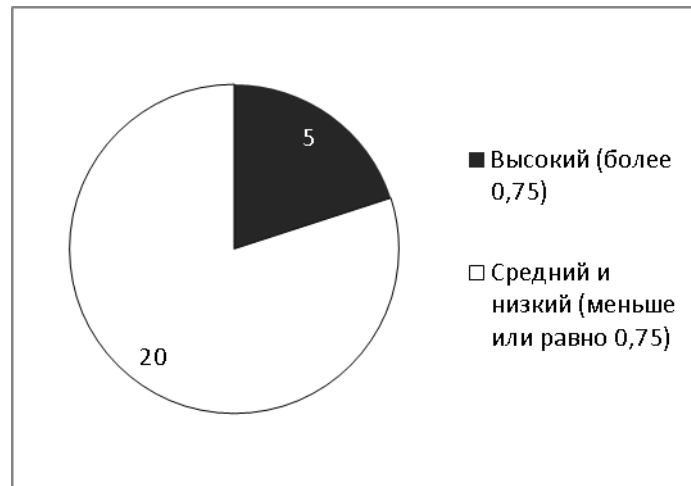


Рис. 11. Чувствительность программы «Кардиориск» при тестировании «выживших» больных с ОКС

На основании математического моделирования расчёта риска смерти больных с ОКС была создана компьютерная программа «Кардиориск», которая способна рассчитывать риск смерти в зависимости от введённых параметров со шкалов от 0 до 1. Создано 2 сценария: для пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и кардиологическое отделение. Тестирование данной программы показала для группы выживших чувствительность 80% и специфичность 100% для данной программы, а для группы умерших чувствительность и специфичность 100%. В дальнейшем была проведена регистрация программы и получено авторское свидетельство (прил. 1).

Таким образом, в результате анализа 1000 историй болезни пациентов, госпитализированных в ГКБ№21 с диагнозом «ОКС» было установлено, что чаще были госпитализированы мужчины, средний возраст больных составил 64 года. ИМ с зубцом Q встречался в 235 случаях, 102 больных с данным диагнозом получали тромболитическую терапию, 19 из них умерло. В 587 случаях больные

имели сопутствующие заболевания – гипертоническую болезнь и сахарный диабет, причем в 90 случаях их сочетание. При построении частных регрессий среди рассматриваемых нами факторов, на исход значимое влияние оказывали следующие факторы: «возраст», «ИМ в анамнезе», «фибрилляция предсердий», «желудочковая тахикардия» и ЧСС. На основе частных бинарных регрессий была построена многофакторная модель смертности пациентов в зависимости от 8, 7, 6 и 5 и 4 факторов риска. Последняя модель достоверна и на 49,4% объясняется использованными факторами риска. На основании многофакторной модели была создана программа «Кардиориск», которая способна оценить риск летального исхода у больных с ОКС. Тестирование данной программы показало ее высокие значения чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ НА ПРОГНОЗ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА В СТАЦИОНАРЕ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

У больных ИБС с наличием или отсутствием стенокардии уровень ЧСС в состоянии покоя имеет прогностическое значение и рассматривается как предиктор общей и кардиоваскулярной смертности, не зависящий от других факторов риска.

Тем не менее, до настоящего времени ЧСС у больных с ОКС при поступлении в стационар редко рассматривается как важный фактор риска, а также как показатель эффективности лечения при его динамическом наблюдении.

4.1. Показатели частоты сердечных сокращений у больных с острым коронарным синдромом

Из 1000 исследованных больных с ОКС выжили 928 человек, умерли 72 человека. Средняя ЧСС при поступлении в стационар оказалась равной $81,5 \pm 0,7$ уд/мин (у мужчин – 81,3 уд/мин, у женщин – 83,6 уд/мин), при поступлении в отделение интенсивной терапии – $86,7 \pm 0,6$ уд/мин. В течение всей госпитализации в стационаре в группе выживших больных ЧСС резко снижалась на 2-й день (с $81,5 \pm 0,6$ уд/мин до $71,8 \pm 0,5$ уд/мин, $p < 0,05$), затем имела тенденцию к снижению до $66,9 \pm 0,5$ уд/мин на 23-й день, $p > 0,05$ (рисунок 12). Динамика ЧСС за время госпитализации в группе выживших больных лучше всего описывалась логарифмической функцией $y = -3,35 \ln(x) + 76,68$ ($R^2 = 0,734$). В группе выживших при поступлении ЧСС была недостоверно меньше, чем в группе умерших ($81,3 \pm 0,7$ уд/мин против $81,5 \pm 0,6$ уд/мин, $p > 0,05$). В то же время, ЧСС в группе выживших снижалась при выписке ($66,9 \pm 0,5$ уд/мин против $81,5 \pm 0,6$ уд/мин; $p < 0,001$), а в группе умерших увеличивалась в момент смерти ($81,3 \pm 0,7$ уд/мин против $90,8 \pm 3,9$ уд/мин, $p > 0,05$). ЧСС у больных, находящихся в реанимации, имела прямую корреляцию средней степени связи со смертью ($r = 0,41$ по Спирмену, $p \leq 0,05$). В отделении интенсивной терапии за первые 4 дня ЧСС значимо различалась между группами выживших и умерших больных. Кроме того, при построении линейной регрессии в группе выживших ЧСС прогрессивно снижалась, а в группе умерших – оставалась на том же уровне (рисунок 13).

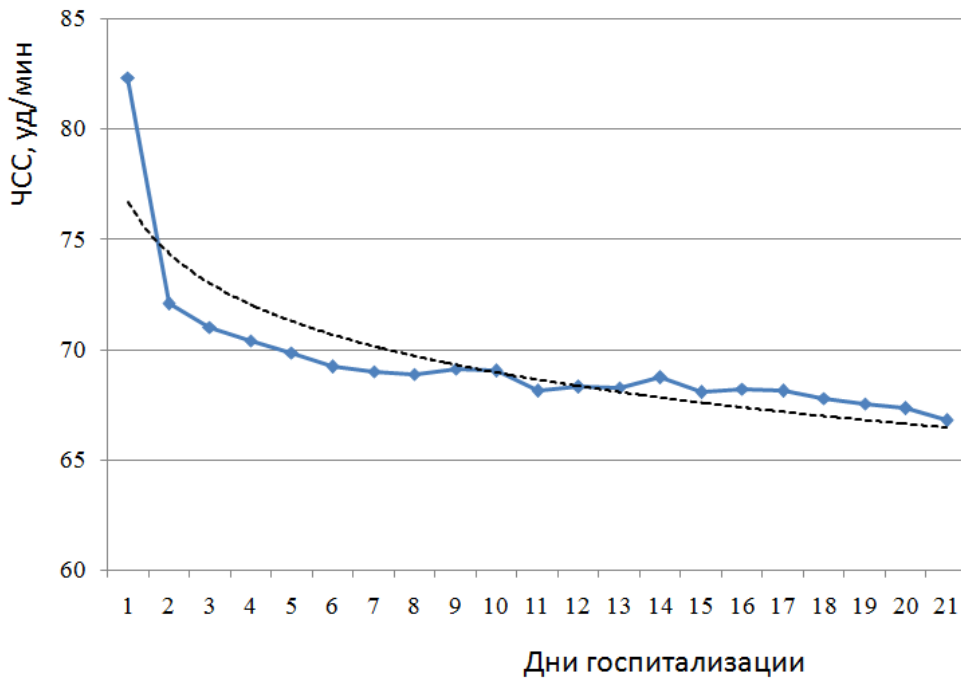


Рис. 12. Динамика изменений ЧСС во время госпитализации и логарифмический тренд (пунктирная линия) у выживших больных с ОКС в течение периода госпитализации

Отмечено резкое снижение параметра с первого на второй день и в дальнейшем – тенденция к снижению вплоть до выписки.

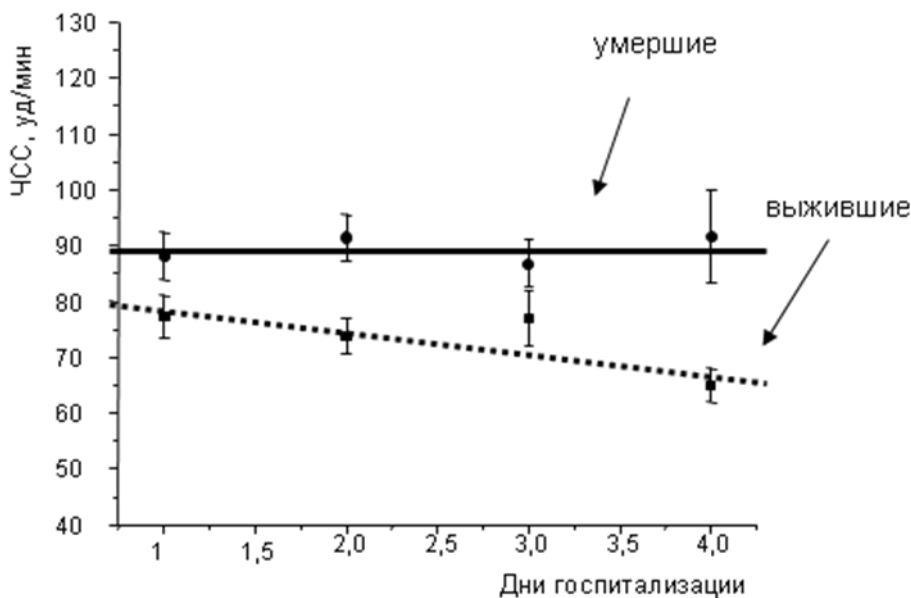


Рис. 13. Тренд ЧСС в отделении интенсивной терапии у больных с ОКС в группе выживших (прерывистая линия) и в группе умерших (сплошная) в течение 4-х дней нахождения в интенсивной терапии

Таким образом, средняя ЧСС при поступлении в стационар оказалась равной $81,5 \pm 0,7$ уд/мин (у мужчин – 81,3 уд/мин, у женщин – 83,6 уд/мин), при поступлении в отделение интенсивной терапии – $86,7 \pm 0,6$ уд/мин. В течение госпитализации у выживших больных происходило резкое снижение ЧСС на второй день, а затем постепенное снижение к 20 дню. У умерших больных в отделении интенсивной терапии ЧСС оставалась на стабильно высоком уровне, в отличие от выживших больных, находившихся в том же отделении, у которых ЧСС снижалась к моменту перевода в кардиологическое отделение.

4.2. ROC-анализ частоты сердечных сокращений в различных группах больных с острым коронарным синдромом

ROC анализ ЧСС при поступлении в стационар при сравнении 2-х групп показал точку разделения (cut-off point) 84 уд/мин - ритм выше данного показателя ассоциировался с высоким риском смерти (рисунок 14). На рисунке кругом показана оптимальная точка разделения 84 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,616) с чувствительностью 66,6% и специфичностью 64,5%.

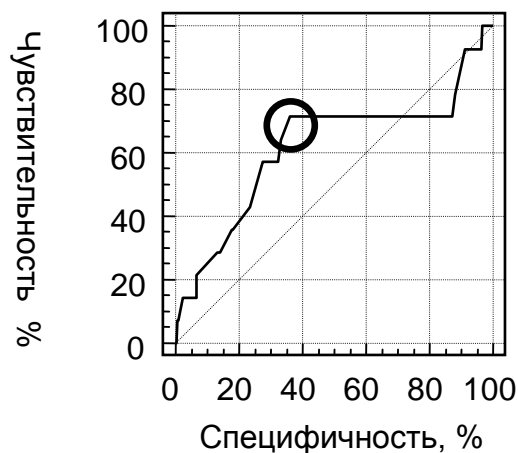


Рис. 14. Чувствительность и специфичность точки отсечения по ЧСС (84 уд/мин) при поступлении в стационар у больных с острым коронарным синдромом для умерших и выживших пациентов

У женщин точка разделения 89 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,692) с чувствительностью 62,8%, специфичностью – 71,1%, а у мужчин – точка

разделения 84 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,606) с чувствительностью 59,4%, специфичностью – 67,8%.

ROC анализ ЧСС у больных с постинфарктным кардиосклерозом показал точку разделения 98 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,645) с чувствительностью – 56,5%, специфичностью – 86,2% (рисунок 15), тогда как у больных без инфаркта миокарда в анамнезе точка разделения была 84 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,658) с чувствительностью – 67,3% и специфичностью – 66,4% (рисунок 16).

ROC анализ ЧСС у больных различных возрастных групп показал, что в возрастной группе до 49 лет точка отсечения была равна >74 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,501) с чувствительностью 87,5% и специфичностью 28,2%; в группе от 50 до 59 лет - >82 уд/мин (AUC 0,648) с чувствительностью 68,7 и специфичностью 63,3%; в группе от 60 до 69 лет - >75 уд/мин (AUC 0,502) с чувствительностью 80,9 и специфичностью 30,7%;

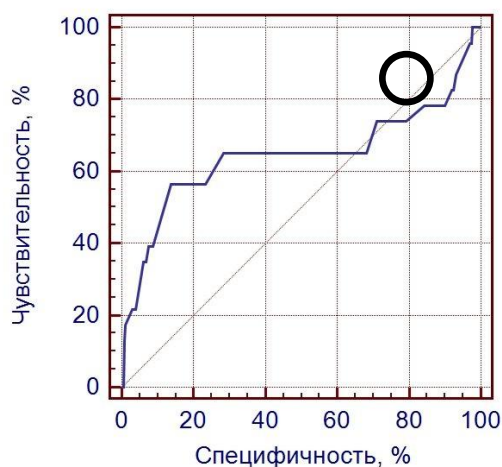


Рис. 15. Чувствительность и специфичность точки отсечения по ЧСС у больных с постинфарктным кардиосклерозом

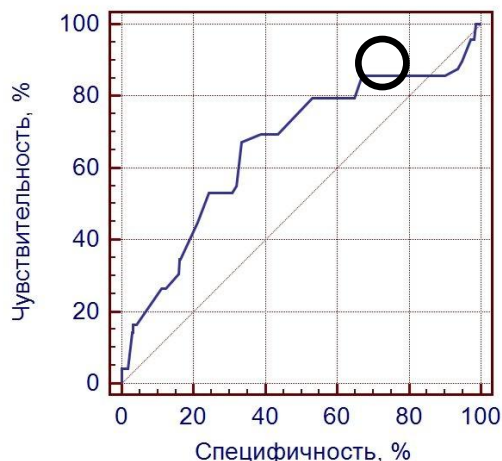


Рис. 16. Чувствительность и специфичность точки отсечения по ЧСС у больных без инфаркта миокарда в анамнезе

в группе от 70 до 79 лет - >83 уд/мин (AUC 0,541) с чувствительностью 43,4 и специфичностью 59,5% и у больных в возрасте более 80-ти лет - <74 уд/мин (AUC 0,595) с чувствительностью – 50,0 и специфичностью – 83,8%.

ROC анализ ЧСС у больных с Q- инфарктом миокарда показал точку отсечения 89 уд/мин (площадь под кривой AUC 0,645) с чувствительностью – 57,7% и специфичностью – 73,4% (рисунок 17).

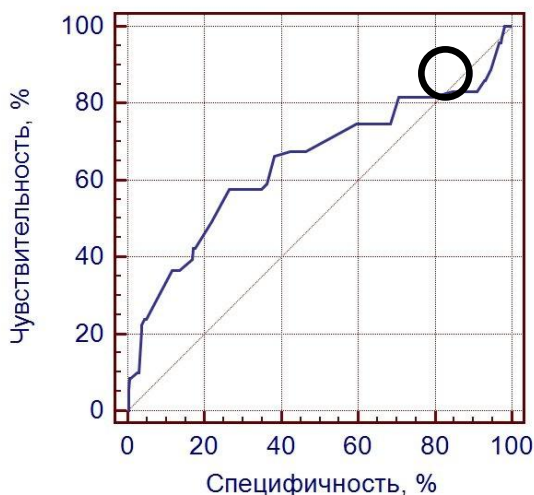


Рис. 17. Чувствительность и специфичность точки отсечения по ЧСС у больных с Q-инфарктом миокарда

Таким образом, у больных с ОКС ЧСС >84 уд/мин является неблагоприятным прогностическим фактором, у женщин данный показатель составляет >89 уд/мин, у мужчин >84 уд/мин; у больных с постинфарктным

кардиосклерозом >98 уд/мин, без постинфарктного кардиосклероза >84 уд/мин; в возрастных группах от 49 до 79 лет данный показатель варьировал от 74 до 83 уд/мин, у лиц старше 80 лет ЧСС <74 уд/мин; при Q-ИМ данный показатель был 89 уд/мин, что необходимо учитывать для дальнейшей тактики ведения больных.

4.3. Кластеры и маргинальный эффект

Кластерный анализ — многомерная статистическая процедура, выполняющая сбор данных, содержащих информацию о выборке объектов, и затем упорядочивающая объекты в сравнительно однородные группы. Задача кластеризации относится к статистической обработке.

Цели кластеризации:

- Осмысление данных путём выявления кластерной структуры. Разделение выборки на группы схожих объектов позволяет упростить дальнейшую обработку данных и принятия решений, применяя к каждому кластеру свой метод анализа;
- Сжатие данных. Если исходная выборка избыточно большая, то можно сократить её, оставив по одному наиболее типичному представителю от каждого кластера;
- Обнаружение новизны. Выделяются нетипичные объекты, которые не удаётся присоединить ни к одному из кластеров.

Для того чтобы более детально исследовать влияние показателя ЧСС в момент поступления пациента в больницу на летальный исход по итогам госпитализации, ЧСС была разделена на 5 кластеров:

- Первый кластер: ЧСС1: <90
- Второй кластер: ЧСС2: ≥ 90 и <99
- Третий кластер: ЧСС3: ≥ 100 и <109
- Четвертый кластер: ЧСС4: ≥ 110 и <129
- Пятый кластер: ЧСС5: >130 .

Фактор ЧСС1 (<90) оказался незначимым, его исключили из модели.

На основании наиболее информативных в отношении исхода госпитализации параметров «возраст», «инфаркт миокарда в анамнезе» и 5 кластеров ЧСС создана бинарная модель регрессии. Она имела следующий вид:

$$F = -e^{-e^{0.012014 \cdot AGE + 0.289167 \cdot IM + 0.297116 \cdot CHSS2 + 0.412193 \cdot CHSS3 + 0.753907 \cdot CHSS4 + 1.861220 \cdot CHSS5}}$$

, где AGE – возраст, IM – инфаркт миокарда в анамнезе, CHSS – ЧСС.

Лучше всего формула описывалась гомпит-моделью. Псевдокоэффициент детерминации МакФаддена=0,106887, что означает, что построенная модель на 10,69% объясняется введенными факторами. P(LR-stat)<0,05, то есть гипотеза H_0 о неадекватности модели отвергается. Все коэффициенты имеют $p < 0,05$, что свидетельствует о статистической значимости коэффициентов; величина стандартной ошибки регрессии S.E. of Regression равна 0,25; значение функции максимального правдоподобия Log Likelihood равно -231,12; величины статистик по информационным критериям Акаике, Шварца и Ханнана-Куинна равны 0,48, 0,51 и 0,49 соответственно. Полученная модель является адекватной и статистически значимой.

Для каждого фактора при создании бинарной регрессии определялся маржинальный эффект - степень влияния каждого кластера на выживаемость больных (табл. 3), а точнее насколько изменится конечный результат при изменении одного из показателей на единицу. Наибольший маржинальный эффект имел параметр «ИМ в анамнезе» - 0,488385, что означает, что при наличии ИМ в анамнезе риск смерти увеличивался на 48%. Наибольший маржинальный эффект для ЧСС имел кластер 2 (ЧСС 90-100), и в данном диапазоне увеличение ЧСС на 1 уд/мин увеличивало риск смерти на 1,25%, в кластере 3 – на 1,02%, 4 – на 0,97%, 5 – на 0,06 и меньше всего – в кластере 1 – на 0,1%.

Таблица 3. Оценка маржинального эффекта ЧСС на смертность

| Параметры | Маржинальный эффект |
|---------------|---------------------|
| Возраст | 0,033282939 |
| ИМ в анамнезе | 0,488385 |
| Кластер ЧСС1 | 0,01034 |
| Кластер ЧСС2 | 0,25235 |
| Кластер ЧСС3 | 0,102555 |

| | |
|--------------|----------|
| Кластер ЧСС4 | 0,097097 |
| Кластер ЧСС5 | 0,059928 |

При оценке маржинального эффекта было выявлено, что ИМ в анамнезе увеличивает риск смерти на 48%. При кластеризации ЧСС наибольший маржинальный эффект был в кластере 2 (90-99 уд/мин), и при изменении ЧСС в данном диапазоне на 1 уд/мин прирост вероятности смерти составил 1,25%.

Таким образом, выявлено, что у больных с ОКС снижение ЧСС во время пребывания в стационаре является благоприятным признаком, а увеличение ЧСС или ее стабильно высокий уровень свидетельствует о возможном неблагоприятном исходе. ЧСС свыше 84 уд/мин также является неблагоприятным фактором у больных с ОКС, кроме того, данный показатель различается в зависимости от возраста, пола, наличия ИМ в анамнезе, а также наличия острого Q-ИМ. при оценке маржинального эффекта было выявлено, что ИМ в анамнезе увеличивает риск смерти на 48%. При кластеризации ЧСС наибольший маржинальный эффект был в кластере 2 (90-99 уд/мин), и при изменении ЧСС в данном диапазоне на 1 уд/мин прирост вероятности смерти составил 1,25%.

ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИВАБРАДИНА И МЕТОПРОЛОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В СЛЕПОМ РАНДОМИЗИРОВАННОМ КОНТРОЛИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ С ПЕРЕКРЁСТНЫМ ДИЗАЙНОМ И ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрёстным дизайном с острой фармакологической пробой было проведено сравнение влияния f-ингибитора ивабрадина с бета-блокатором метопролола тартратом по влиянию на вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией.

5.1. Базовые кардиоваскулярные характеристики. Изменение параметров вариабельности ритма сердца в ходе исследования.

Причины выбора данного дизайна и препарата сравнения для ивабрадина:

✓ Из имеющихся вариантов проведения исследований перекрёстный дизайн обеспечивает наибольшую достоверность получаемых данных, так как в исследовании в группах принимают участие одни и те же пациенты,

✓ Метопролола тартрат, но не сукцинат был выбран вследствие его сравнимого с ивабрадином периода полувыведения (12 часов), что критически важно при перекрёстном дизайне и «ослеплении» пациентов. Сукцинат, хотя и имеет большую доказательную базу для постоянного контроля ритма при стабильной стенокардии напряжения, имеет продолжительность полувыведения 24ч,

✓ В ГКБ№21 на тот период времени метопролола тартрат был использован в 90 % всех случаев ОКС, что позволяет говорить о нём, как о наиболее используемом бета-блокаторе в реальной клинической практике. Во многих случаях уже при выписке больным рекомендовался уже метопролола сукцинат или гораздо чаще, бисопролол,

✓ В последнее время проводятся попытки использования ивабрадина при ОКС как вместе с бета-блокаторами, так и без них, при наличии противопоказаний к данной группе препаратов,

✓ В существующих исследованиях с ивабрадином не было выполнено прямое сравнение с бета-блокаторами по влиянию на ВРС в острой фармакологической пробе,

✓ В остром периоде инфаркта миокарда с этической точки зрения нет возможности проведения подобного исследования, так как больной не может лишиться пульсурежающей терапии на 2 дня. В связи с этим, исследование начиналось через 7-30 дней после ОКС (при исключении диагноза «инфаркт миокарда»).

Исследовано 33 человека из группы 485 больных с ОКС, которые на 7-30 день болезни были отобраны для исследования. Большинство пациентов были обследованы амбулаторно после выписки из стационара. Если пациент подписывал информированное согласие, то начинался отмывочный период.

Согласно результатам рандомизации больные были поделены на две группы. Группой 1 названа группа, рандомизированная для приёма ивабрадина 7,5 мг (n =16), и группой 2 (n = 17) – для метопролола тартрата 50 мг.

В таблице 4 представлена общая характеристика группы исследования. Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 0,86$, средний вес $74,7 \pm 1,32$, средний рост $168,1 \pm 1,05$, количество мужчин – 16, женщин – 17.

Таблица 4. Общая характеристика группы исследования

| Параметры | общие | группа 1 | группа 2 |
|-----------|------------------|-----------------|-----------------|
| n | 33 | 16 | 17 |
| М/Ж | 16/17 | 9/7 | 9/8 |
| Возраст | $64,9 \pm 0,86$ | $64,1 \pm 1$ | $65,7 \pm 0,73$ |
| Вес | $74,7 \pm 1,32$ | $75,3 \pm 1,23$ | $74,1 \pm 1,42$ |
| Рост | $168,1 \pm 1,05$ | $167,4 \pm 1,2$ | $168,8 \pm 0,9$ |
| ИМТ | $26,4 \pm 0,85$ | $26,9 \pm 0,73$ | $26,2 \pm 0,98$ |

В таблице 5 представлены витальные параметры пациентов (ЧСС, САД, ДАД) и параметры ВРС при обследовании №1 (до приёма препаратов). Было выявлено, что в группе 1 и группе 2 средняя ЧСС практически не различалась, также как и САД и ДАД. Таким образом, по витальным параметрам группы были сопоставимы. При исследовании ВРС у данных групп анализируемые показатели также мало различались, что свидетельствовало о сопоставимости групп и возможности продолжения исследования.

Таблица 5. Базовые витальные параметры и параметры ВРС в группах при обследовании в группе 1 и группе 2

| Параметры | Все | Группы | |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Ива (группа 1) | Мет (группа 2) |
| n | 33 | 16 | 17 |
| ЧСС, уд/мин | $73,4 \pm 1,2$ | $74,9 \pm 2$ | $72,4 \pm 1,2$ |
| САД, мм рт. ст. | $132,9 \pm 1,9$ | $133 \pm 3,4$ | $131,3 \pm 2,5$ |
| ДАД, мм рт. ст. | $84,8 \pm 1,3$ | $84,6 \pm 2,4$ | $84 \pm 1,6$ |
| RR, мсек | $828,7 \pm 95,7$ | $848,3 \pm 32,8$ | $809,2 \pm 85,4$ |
| SDNN, мсек | $54,3 \pm 11,8$ | $32,9 \pm 4,4$ | $63,1 \pm 20$ |
| RMSSD, мсек | $33,0 \pm 6,9$ | $20,9 \pm 4,1$ | $35,1 \pm 10,9$ |
| NN50 | $47,9 \pm 7,3$ | $32,6 \pm 14,3$ | $63,3 \pm 29,3$ |
| VLF, мсек ² | $668 \pm 232,5$ | 637 ± 225 | 700 ± 240 |
| LF, мсек ² | $293,4 \pm 83,6$ | $276,7 \pm 85$ | $310,2 \pm 82,3$ |
| HF, мсек ² | $274,1 \pm 100,4$ | $252,7 \pm 98$ | $295,5 \pm 125,4$ |
| Total, мсек ² | $1189,9 \pm 324,9$ | $1166,5 \pm 324,6$ | $1213,4 \pm 325,3$ |
| LF/HF | $3,21 \pm 0,9$ | $2,5 \pm 0,5$ | $3,92 \pm 1,4$ |

Прим.: ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, VLF – очень низкочастотная составляющая, LF – низкочастотная составляющая, HF – высокочастотная составляющая, SDNN – стандартное

отклонение всех NN-интервалов. RMSSD – данные оценки сравнения NN-интервалов, NN50 – отношение NN-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, с общим числом NN-интервалов

В таблице 6 представлены витальные параметры пациентов (ЧСС, САД, ДАД) и параметры ВРС при обследовании №3. Также как и при обследовании №1 витальные параметры у обследуемых пациентов группы 1 и 2 практически не различались, как и показатели ВРС. Достоверной разницы между вышеуказанными параметрами при обследовании №1 и №3 не было. Это означает, что первый тест с ивабрадином/метопрололом не повлиял на базовые характеристики во втором тесте.

Таблица 6. Базовые параметры состояния сердечно-сосудистой системы в группах при обследовании №3 в группах 1 и 2

| Параметры | Все | Группы | |
|--------------------------|--------------|----------------|----------------|
| | | Мет (группа 1) | Ива (группа 2) |
| n | 33 | 16 | 17 |
| ЧСС, уд/мин | 72,3±0,9 | 72,1±1,6 | 72,4±1,1 |
| САД, мм рт. ст. | 131,6±1,7 | 132,8±2,6 | 130,5±2,3 |
| ДАД, мм рт. ст. | 82,9±0,9 | 82,1±1,1 | 83,5±1,4 |
| RR, мсек | 799,2±42,6 | 739,6±71,6 | 806,4±72,2 |
| SDNN, мсек | 45±9,3 | 34,6±6 | 56,8±18,4 |
| RMSSD, мсек | 28,4±5,7 | 25,7±6,6 | 31,5±10,1 |
| NN50 | 42,5±14,4 | 31±14,2 | 55,4±26,6 |
| VLF, мсек ² | 714,7±209,8 | 705,2±209,3 | 724,3±210,3 |
| LF, мсек ² | 336,3±117,7 | 322,3±115,4 | 350,4±120,1 |
| HF, мсек ² | 228,8±69,5 | 208,4±92,1 | 255,1±113,4 |
| Total, мсек ² | 1319,6±276,6 | 1236,1±271,9 | 1403,2±281,3 |
| LF/HF | 3,33±0,7 | 2,88±0,9 | 3,84±1,2 |

Таким образом, обследуемые группы пациентов были сопоставимы по витальным параметрам и показателям ВРС. Кроме того, проведение первого исследования с ивабрадином/метопрололом не повлияло на базовые характеристики пациентов при проведении второго исследования

5.2. Изменение параметров variability ритма сердца после использования ивабрадина

Был проведен анализ влияния ивабрадина на динамику изменений витальных параметров и параметров ВРС в группе 1 между обследованиями №1 и №2 (табл. 7) и в группе 2 между обследованиями №3 и №4 (табл. 8).

В группе 1 после приема ивабрадина произошло значимое снижение ЧСС (с $74,9 \pm 2$ до $67,1 \pm 1,3$, $p < 0,05$), уровень САД И ДАД практически не изменился. Исследование ВРС после приема ивабрадина в группе 1 выявило значимое снижение спектральных показателей VLF, LF и повышение показателя Total.

Таблица 7. Изменение параметров в группе «1» при приеме ивабрадина (обследования №1 и №2)

| Параметры | Группа 1 | | |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| | До Ивабрадина (обследование № 1) | После Ивабрадина (обследование № 2) | Достоверность |
| N | 17 | | |
| ЧСС, уд/мин | 74,9±2 | 67,1±1,3 | p<0,05 |
| САД, мм рт. ст. | 133±3,4 | 129,4±1,8 | p>0,05 |
| ДАД, мм рт. ст. | 84,6±2,4 | 82,3±1,3 | p>0,05 |
| RR, мсек | 848,3±32,8 | 777,3±70,4 | p>0,05 |
| SDNN, мсек | 32,9±4,4 | 41,6±10,9 | p>0,05 |
| RMSSD, мсек | 20,9±4,1 | 29±8,2 | p>0,05 |
| NN50 | 32,6±14,3 | 61,9±22,6 | p>0,05 |
| VLF, мсек ² | 1054,7±511 | 637±225 | p<0,05 |
| LF, мсек ² | 413,3±241,7 | 276,7±85 | p<0,05 |
| HF, мсек ² | 288,6±145,4 | 252,7±98 | p>0,05 |
| Total, мсек ² | 1166,5±324,6 | 1783,7±879,4 | p<0,05 |
| LF/HF | 2,5±0,5 | 3,22±1 | p>0,05 |

В группе 2 после приема ивабрадина значимого снижения ЧСС, САД и ДАД не произошло. Очень низкочастотный и низкочастотный показатели ВРС значительно снизились с $4957,1 \pm 3451,8$ до $937,3 \pm 703$ и с $797,8 \pm 335,8$ до $537 \pm 394,4$, $p < 0,05$ соответственно. Высокочастотный показатель имел тенденцию к снижению. Также ивабрадин значительно снизил показатель Total.

Было показано, что в группе 1 после применения ивабрадина произошло значимое снижение ЧСС, в группе 2 тенденция к снижению ЧСС. В группах 1 и 2 после приема ивабрадина незначимо снизилось АД. Как в 1, так и во 2 группах ивабрадин снизил спектральные показатели VHF, LF и HF, причем, высокочастотный показатель был снижен незначительно. Влияния на вегетативный баланс ивабрадин не оказал

Таблица 8. Изменение параметров в группе 2 при приеме ивабрадина (обследования №3 и №4)

| Параметры | Группа 2 | | |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| | До Ивабрадина (обследование №3) | После Ивабрадина (обследование № 4) | Достоверность |
| N | 16 | | |
| ЧСС, уд/мин | $72,4 \pm 1,2$ | $70 \pm 1,4$ | $p > 0,05$ |
| САД, мм рт. ст. | $131,3 \pm 2,5$ | $130,6 \pm 2,4$ | $p > 0,05$ |
| ДАД, мм рт. ст. | $84 \pm 1,6$ | $83,7 \pm 1,5$ | $p > 0,05$ |
| RR, мсек | $809,2 \pm 85,4$ | $842,3 \pm 45,8$ | $p > 0,05$ |
| SDNN, мсек | $63,1 \pm 20$ | $31,3 \pm 8,8$ | $p > 0,05$ |
| RMSSD, мсек | $35,1 \pm 10,9$ | $18,4 \pm 4,2$ | $p > 0,05$ |
| NN50 | $63,3 \pm 29,3$ | $21,5 \pm 11,8$ | $p > 0,05$ |
| VLf, мсек ² | $4957,1 \pm 3451,8$ | $937,3 \pm 703$ | $p < 0,05$ |
| LF, мсек ² | $797,8 \pm 335,8$ | $537 \pm 394,4$ | $p < 0,05$ |
| HF, мсек ² | $295,5 \pm 125,4$ | $274,6 \pm 116,3$ | $p > 0,05$ |
| Total, мсек ² | $6056,6 \pm 3743,3$ | $1784 \pm 1179,4$ | $p < 0,05$ |
| LF/HF | $3,92 \pm 1,4$ | $3,4 \pm 0,6$ | $p > 0,05$ |

Таким образом, ивабрадин ожидаемо снизил ЧСС, практически не повлиял на уровень АД, значимо уменьшил тонус симпатической нервной системы и практически не повлиял на парасимпатическую.

5.3. Изменение параметров variability ритма сердца после использования метопролола

В дальнейшем было проведен анализ влияния метопролола на динамику изменений витальных параметров и параметров ВРС в группе 2 между обследованиями №3 и №4 (табл. 9) и в группе 1 между обследованиями №1 и №2 (табл. 10).

В группе 2 после использования метопролола произошло значимое снижение ЧСС (с $72,4 \pm 1,1$ до $66,7 \pm 0,8$, $p < 0,05$) и незначительное снижение САД И ДАД. Исследование ВРС выявило значимое снижение очень низкочастотного и низкочастотного показателей с $4265,7 \pm 2998,1$ до $2675 \pm 2320,9$ и с $690,6 \pm 303,4$ до $252,2 \pm 105$, $p < 0,05$ соответственно.

Таблица 9. Изменение параметров в группе 2 (обследования №1 и №2)

| Параметры | Группа 2 | | |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| | До метопролола (обследование №1) | После метопролола (обследование №2) | Достоверность |
| N | 17 | | |
| ЧСС, уд/мин | $72,4 \pm 1,1$ | $66,7 \pm 0,8$ | $p < 0,05$ |
| САД, мм рт. ст. | $130,5 \pm 2,3$ | $125,8 \pm 1,7$ | $p > 0,05$ |
| ДАД, мм рт. ст. | $83,5 \pm 1,4$ | 80 ± 1 | $p > 0,05$ |
| RR, мсек | $806,4 \pm 72,2$ | $792,3 \pm 50,4$ | $p > 0,05$ |
| SDNN, мсек | $56,8 \pm 18,4$ | $39,9 \pm 10,8$ | $p > 0,05$ |
| RMSSD, мсек | $31,5 \pm 10,1$ | $27,6 \pm 8,1$ | $p > 0,05$ |
| NN50 | $55,4 \pm 26,6$ | $40 \pm 25,8$ | $p > 0,05$ |
| VLF, мсек ² | $4265,7 \pm 2998,1$ | $2675 \pm 2320,9$ | $p < 0,05$ |
| LF, мсек ² | $690,6 \pm 303,4$ | $252,2 \pm 105$ | $p < 0,05$ |
| HF, мсек ² | $255,1 \pm 113,4$ | $206,4 \pm 90,1$ | $p > 0,05$ |
| Total, мсек ² | $3211,5 \pm 327$ | $3134,3 \pm 2361,8$ | $p > 0,05$ |
| LF/HF | $3,84 \pm 1,2$ | $1,52 \pm 0,4$ | $p < 0,05$ |

Высокочастотный показатель имел лишь тенденцию к снижению. Кроме того, метопролол значительно повлиял на вегетативный баланс (с $3,84 \pm 1,2$ до $1,52 \pm 0,4$, $p < 0,05$), сдвинув его в сторону парасимпатической отдела ВНС.

В группе 1 после приема метопролола произошло значимое снижение ЧСС (с $72,1 \pm 1,6$ до $66 \pm 1,2$, $p < 0,05$), а уровень САД и ДАД практически не изменился. Из спектральных показателей значительно снизился очень низкочастотный (с $705,2 \pm 209,3$ до $222,1 \pm 37,9$, $p < 0,05$) и низкочастотный (с $322,3 \pm 115,4$ до $112,6 \pm 25,1$, $p < 0,05$) показатели, а высокочастотный показатель имел тенденцию к снижению. Также метопролол повлиял на вегетативный баланс (с $2,88 \pm 0,9$ до $1,14 \pm 0,5$, $p < 0,05$), сдвинув его в сторону парасимпатического отдела ВНС.

Таблица 10. Изменение параметров в группе 1 (обследования №3 и №4)

| Параметры | Группа 1 | | |
|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| | До метопролола (обследование № 3) | После метопролола (обследование №4) | Достоверность |
| N | 16 | | |
| ЧСС, уд/мин | $72,1 \pm 1,6$ | $66 \pm 1,2$ | $p < 0,05$ |
| САД, мм рт. ст. | $132,8 \pm 2,6$ | $127,5 \pm 1,7$ | $p > 0,05$ |
| ДАД, мм рт. ст. | $82,1 \pm 1,1$ | $81,2 \pm 0,8$ | $p > 0,05$ |
| RR, мсек | $739,6 \pm 71,6$ | $865,5 \pm 39,7$ | $p > 0,05$ |
| SDNN, мсек | $34,6 \pm 6$ | $24,1 \pm 3,2$ | $p > 0,05$ |
| RMSSD, мсек | $25,7 \pm 6,6$ | $20,1 \pm 4,5$ | $p > 0,05$ |
| NN50 | $31 \pm 14,2$ | $25,1 \pm 20,7$ | $p > 0,05$ |
| VLF, мсек ² | $705,2 \pm 209,3$ | $222,1 \pm 37,9$ | $p < 0,05$ |
| LF, мсек ² | $322,3 \pm 115,4$ | $112,6 \pm 25,1$ | $p < 0,05$ |
| HF, мсек ² | $208,4 \pm 92,1$ | $170,8 \pm 116,6$ | $p > 0,05$ |
| Total, мсек ² | $1236,1 \pm 271,9$ | $468,7 \pm 115,9$ | $p < 0,05$ |
| LF/HF | $2,88 \pm 0,9$ | $1,14 \pm 0,5$ | $p < 0,05$ |

После использования метопролола в группе 1 и группе 2 произошло значимое снижение ЧСС, а уровень АД практически не изменился. При исследовании ВРС было выявлено значимое снижение спектральных параметров VLF, LF, а параметр HF был снижен незначительно. Важным результатом был сдвиг вегетативного баланса (LF/HF) в сторону парасимпатической нервной системы.

Таким образом, метопролол ожидаемо снизил ЧСС, а также снизил активность симпатической нервной системы и сдвинул вегетативный баланс в сторону парасимпатического отдела ВНС.

5.4. Изменение параметров в объединённых группах ивабрадина и метопролола

После проведения всех обследований был произведён итоговый подсчёт результатов в объединённых группах 1 и 2 для метопролола и ивабрадина. При подсчете результатов для «Ивабрадина» учитывались сумма изменений витальных параметров и параметров ВРС в группе 1 между обследованиями №1 и №2 и в группе 2 - между №3 и №4 (табл. 11). Соответственно для «Метопролола» представлена сумма параметров в группе 2 между обследованиями №1 и №2 и в группе 1 между обследованиями №3 и №4 (табл. 12).

В объединённых группах в пробе с ивабрадином, после его использования произошло значимое снижение ЧСС ($с\ 73,4\pm 1,2$ до $68,2\pm 0,9$, $p<0,05$), уровень АД практически не изменился.

Таблица 11. Объединённая 1 и 2 группы в пробе с ивабрадином

| | До приёма | После приёма | Достоверность |
|--------------------------|---------------|--------------|---------------|
| N | 33 | | |
| ЧСС, уд/мин | 73,4±1,2 | 68,2±0,9 | p<0,05 |
| САД, мм рт. ст. | 132,9±1,9 | 130,3±1,5 | p>0,05 |
| ДАД, мм рт. ст. | 84,8±1,3 | 82,9±1 | p>0,05 |
| RR, мсек | 828,7±95,7 | 809,2±39,5 | p>0,05 |
| SDNN, мсек | 54,3±11,8 | 36,4±7,1 | p>0,05 |
| RMSSD, мсек | 33,0±6,9 | 23,3±4,5 | p>0,05 |
| NN50 | 47,9±7,3 | 40,8±12,8 | p>0,05 |
| VLF, мсек ² | 2797,5±1503 | 1038,7±477,1 | p<0,05 |
| LF, мсек ² | 527±422,7 | 413,3±259,9 | p<0,05 |
| HF, мсек ² | 292,1±100,4 | 274,1±92,2 | p>0,05 |
| Total, мсек ² | 3611,5±1884,4 | 1847,9±803 | p<0,05 |
| LF/HF | 3,21±0,9 | 3,37±0,6 | p>0,05 |

Значимо снизились очень низкочастотный ($с\ 2797,5\pm 1503$ до $1038,7\pm 477,1$, $p<0,05$) и низкочастотный ($с\ 527\pm 422,7$ до $413,3\pm 259,9$, $p<0,05$) показатели.

Высокочастотный показатель имел тенденцию к снижению. Также произошло значимое снижение показателя Total.

Таблица 12. Объединённая 1 и 2 группы в пробе с метопрололом

| | До приёма | После приёма | Разница |
|--------------------------|---------------|---------------|---------|
| N | 33 | | |
| ЧСС, уд/мин | 72,3±0,9 | 66,5±0,7 | p<0,05 |
| САД, мм рт. ст. | 131,6±1,7 | 126,7±1,2 | p>0,05 |
| ДАД, мм рт. ст. | 82,9±0,9 | 80,6±0,4 | p>0,05 |
| RR, мсек | 799,2±42,6 | 830,1±33,7 | p>0,05 |
| SDNN, мсек | 45±9,3 | 32,6±5,8 | p>0,05 |
| RMSSD, мсек | 28,4±5,7 | 24,4±4,7 | p>0,05 |
| NN50 | 42,5±14,4 | 34,1±16,8 | p>0,05 |
| VLF, мсек ² | 2262,9±1339,4 | 1373,2±1088 | p<0,05 |
| LF, мсек ² | 483,4±149,4 | 182,1±52,1 | p<0,05 |
| HF, мсек ² | 228,8±69,5 | 197,5±80,4 | p>0,05 |
| Total, мсек ² | 2975±1468,4 | 1730,7±1114,9 | p<0,05 |
| LF/HF | 3,33±0,7 | 1,83±0,3 | p<0,05 |

В объединённых группах в пробе с метопрололом, после его использования произошло снижение ЧСС (с 72,3±0,9 до 66,5±0,7, p<0,05) и незначительно снизилось АД. При исследовании ВРС было выявлено значимое снижение очень низкочастотного и низкочастотного показателей с 2262,9±1339,4 до 1373,2±1088 и с 483,4±149,4 до 182,1±52,1, p<0,05, соответственно. Высокочастотный показатель снизился незначительно. Кроме того, произошёл сдвиг вегетативного баланса в сторону парасимпатического отдела ВНС.

При анализе динамики изменений САД и ДАД (в таблицах 11 и 12) достоверных различий для обоих препаратов отмечено не было, наблюдалась только небольшая тенденция к снижению во всех парах (рисунок 18).

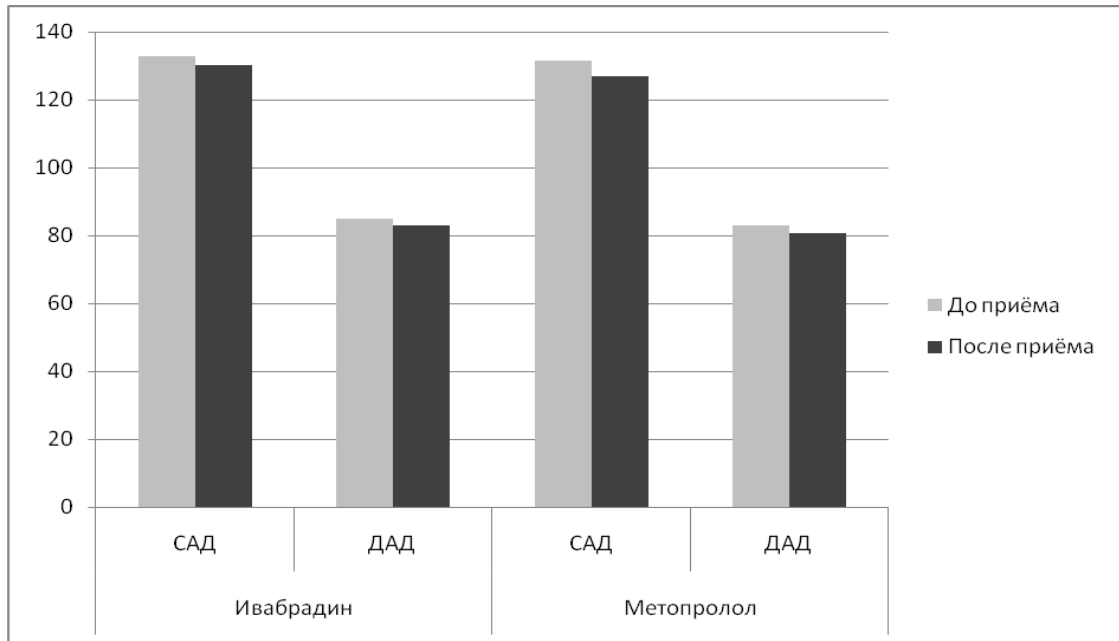


Рис. 18. Динамика САД и ДАД после приёма ивабрадина и метопролола (в мм рт. ст., $p > 0,05$ во всех парах)

Основным ожидаемым эффектом для обоих препаратов было снижение ЧСС. Действительно, как ивабрадин (с $73,48 \pm 1,25$ уд/мин до $68,29 \pm 0,96$ уд/мин, $p < 0,05$), так и метопролола тартрат (с $72,32 \pm 0,79$ уд/мин до $66,55 \pm 0,79$ уд/мин, $p < 0,05$), снизили ЧСС (рисунок 19). При этом оба препарата примерно одинаково уменьшили ритм сердца в сравнении с базовым значением (ивабрадин – на 7,08%, а метопролол - на 7,98%).

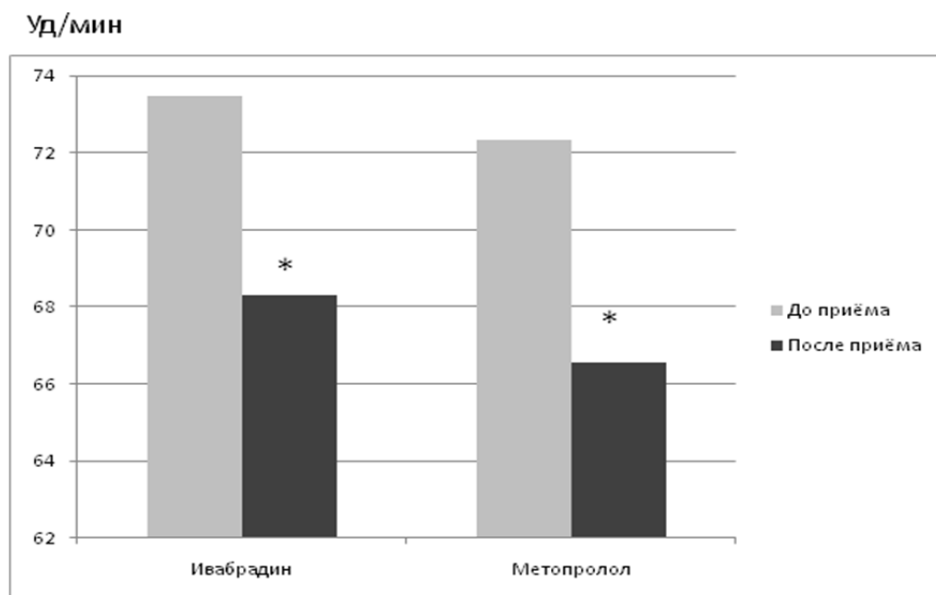
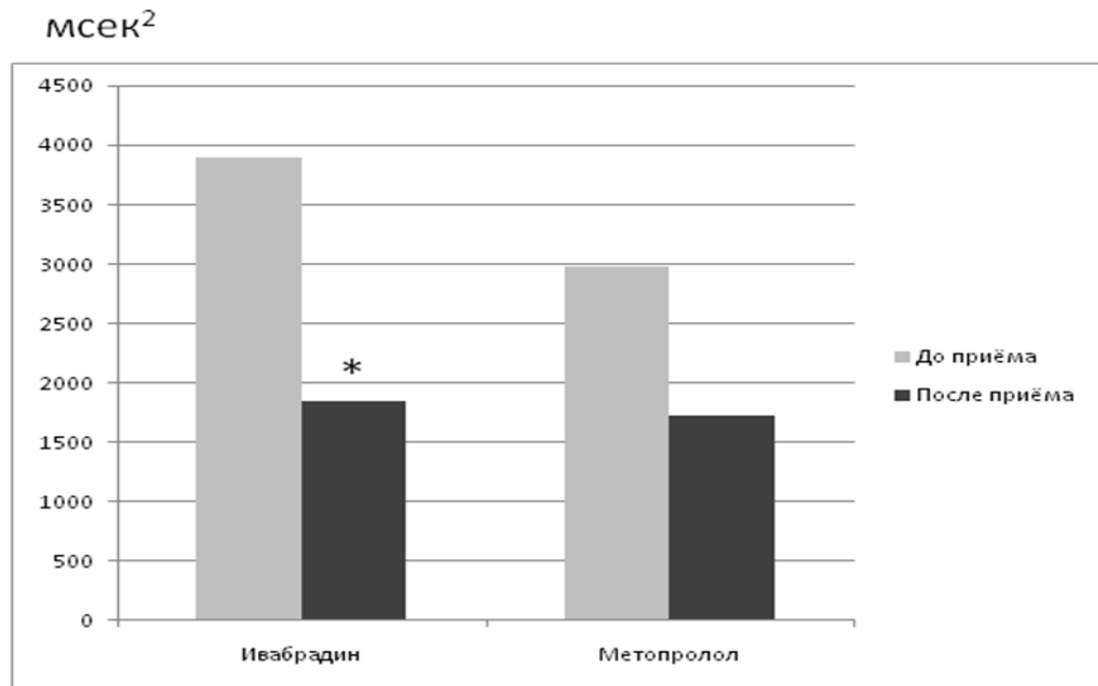


Рис. 19. Динамика ЧСС после приёма ивабрадина и метопролола тартрата

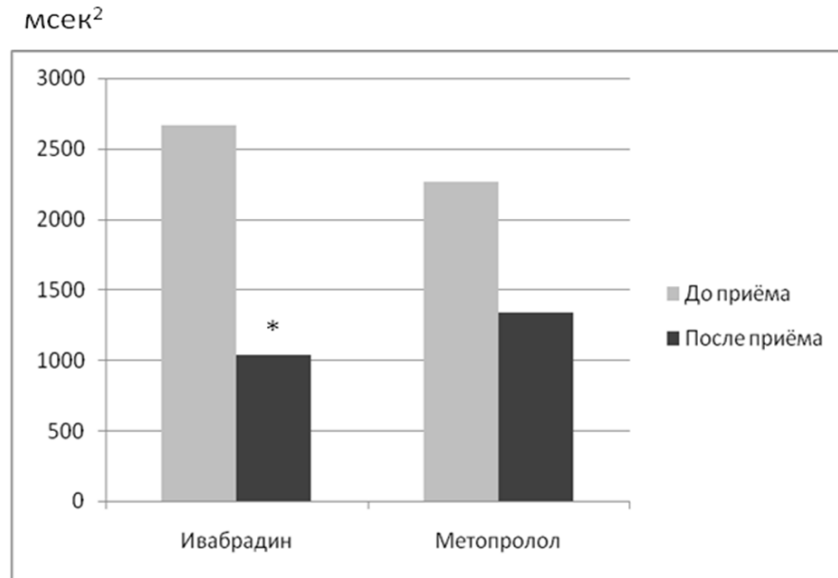
Ивабрадин и метопролол по-разному влияли на показатели мощности спектра ВРС (Total, рисунок 21). Ивабрадин достоверно снизил параметр (с $3892,5 \pm 684,5$ до $1847,9 \pm 303,0$; $p < 0,05$), а для метопролола тартрата определялась тенденция к снижению (с $2975,4 \pm 968,4$ до $1730,7 \pm 914,9$; $p > 0,05$).



* - $p < 0,05$

Рис. 20. Снижение мощности variability ритма сердца при действии ивабрадина и метопролола

Очень низкочастотная составляющая (VLF) достоверно снизилась в группе ивабрадина, но не в группе метопролола (рисунок 21).



* - $p < 0,05$

Рис. 21. Динамика снижения домена VLF в группах ивабрадина и метопролола

Низкочастотная (LF) составляющая снизилась в обеих группах (с $898 \pm 122,8$ до $513,3 \pm 59,96$ с ивабрадином, $p < 0,05$, и с $483,46 \pm 89,4$ и до $182,1 \pm 52,2$ в группе метопролола, $p < 0,01$), то есть большее снижение было с ББ (рисунок 22). Высокочастотная (HF) составляющая спектра имела тенденцию к снижению в обеих группах, но порога достоверности она не достигла.

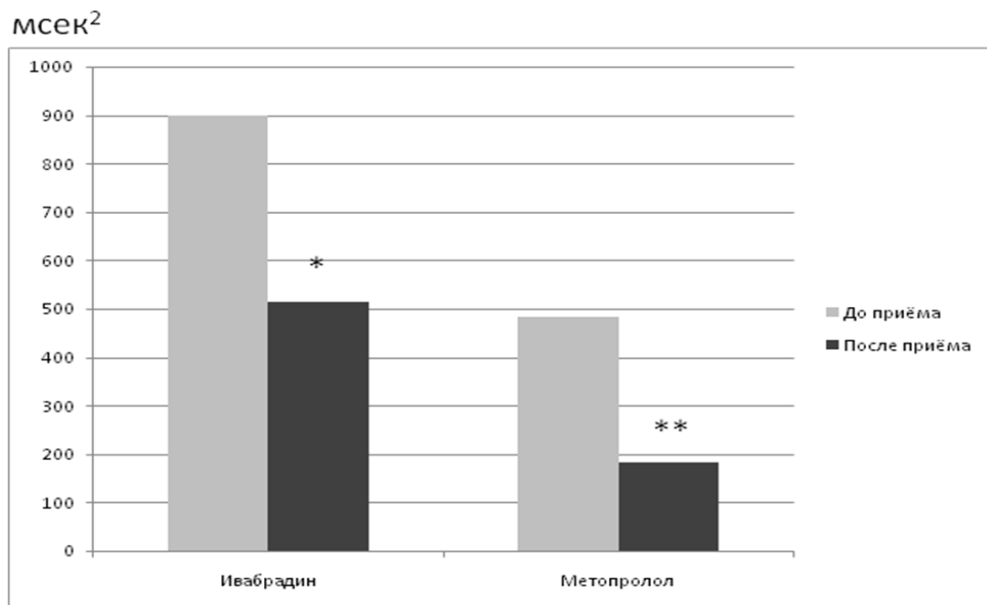


Рис. 22. Динамика изменения низкочастотных показателей (LF) в тестах с ивабрадином и метопрололом

Весьма важным выводом функционирования кардиоваскулярной системы представляется соотношение симпатической/парасимпатической нервной систем, которую условно можно представить как соотношение спектров LF/HF. Ивабрадин не изменил данное соотношение (с $4,37 \pm 0,9$ до $3,37 \pm 0,62$, $p > 0,05$, рисунок 23), в то же время для метопролола было показано его значимое снижение (с $3,34 \pm 0,54$ до $1,84 \pm 0,38$, $p < 0,05$).

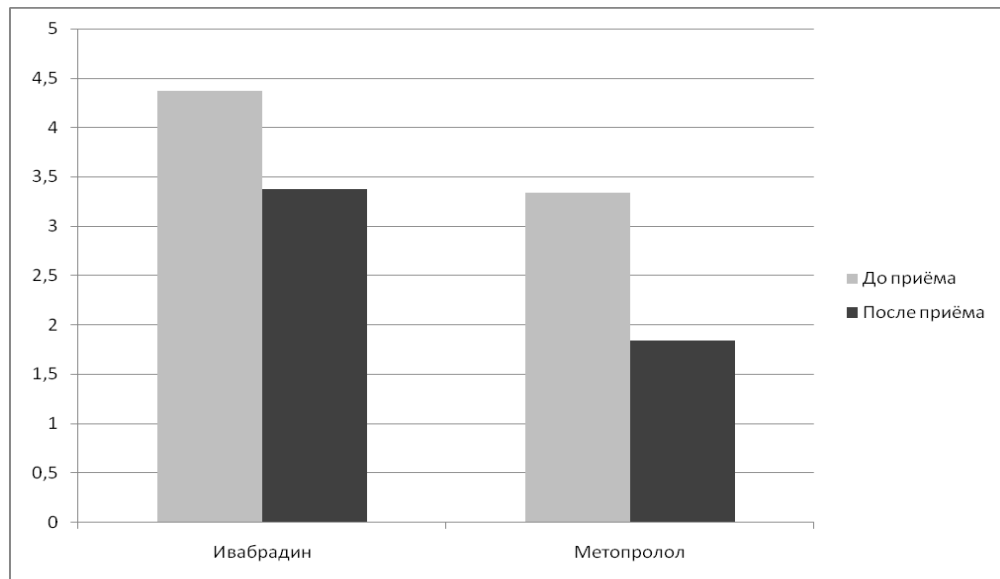


Рис. 23. Изменения баланса симпатической парасимпатической составляющей спектра вегетативной нервной системы (LF/HF).

Таким образом, в слепом рандомизированном, контролируемом с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой исследовании у больных со стабильной стенокардией напряжения с ивабрадином 7,5 мг и метопрололом тартратом 50 мг было показано одинаковое значимое снижение ЧСС при использовании препаратов и незначительное снижение АД. Ивабрадин привел к снижению очень низко- и низкочастотного спектра ВРС, в то время как метопролола тартрат - только низкочастотного спектра. Однако только бета-блокатор показал больший кардиопротекторный эффект, сдвинув вегетативный баланс в сторону парасимпатического спектра.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

В последние несколько десятилетий ССЗ занимают лидирующие места в Российской Федерации. По данным Всемирной организации здравоохранения от ССЗ умирает более 16,5 млн человек в год, из них от ИБС - более 7 млн. Ведущей причиной смерти является ИБС и, в первую очередь, острая коронарная окклюзия, и эта тенденция сохранится до 2020 г. [11]. В связи с этим особенно важно своевременно диагностировать и лечить ОКС. Развитие ОКС сопровождается повышением риска развития ИМ, который развивается в ближайшие 1-2 недели у 5-10-20% больных. 11% больных переносят ИМ в течение первого года после ОКС.

В ходе эпидемиологических исследований выявлено, что увеличение ЧСС является доказанным фактором риска, увеличивающим общую смертность, частоту внезапной сердечной смерти и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [179, 88]. Причем эта зависимость имеет место, как в общей популяции, так и в отдельных подгруппах: пожилых больных, пациентов с АГ, ИМ, сахарным диабетом, больных с ИБС [104, 81]. По данным наших исследований ЧСС выше 84 уд/мин является неблагоприятным прогностическим признаком, причем данный показатель меняется в зависимости от пола, возраста, наличия ИМ в анамнезе. Связь повышенной ЧСС с ССЗ и смертностью прослежена в ходе выполнения исследований, включавших больных не только в США, северо-западной Европе [109], но и в средиземноморской популяции [173]. В трех эпидемиологических исследованиях, охватывающих более 30 тыс. человек, (Framingham Heart Study; NHAHES, National Health Examination Survey Multifactor Primary prevention Trial in Goteborg, Sweden; Chicago Heart Association, Western Electric and Peoples Gas Company epidemiological studies) обнаружено, что ЧСС имеет самостоятельное значение как фактор, влияющий на продолжительность жизни, и является независимым фактором риска развития и осложненного течения ИБС и других ССЗ. Предсказательная ценность ЧСС не зависит от АД, уровня холестерина, курения [106]. В этом исследовании риск смерти от всех

причин ассоциировал с ЧСС и резко возрастал у лиц с ЧСС в покое более 84 уд/мин. Летальность среди обследованных с ЧСС от 90 до 99 уд/мин была в три раза выше, чем у лиц с ЧСС менее 60 уд/мин, независимо от пола и этнической принадлежности. При наблюдении в течение 12 лет, проводимом в Гетеборге, наряду с общей смертностью нарастала и летальность от ИБС [197]. В British Regional Heart Study [175] изучалась связь ЧСС в покое и частотой новых коронарных эпизодов у лиц без признаков ИБС к началу исследования в возрасте от 40 до 59 лет. ЧСС 90 уд/мин и выше была значимым независимым предиктором смерти от ИБС за счет внезапной смерти. При ЧСС менее 60 уд/мин она была в 5 раз ниже, чем при ЧСС, равной 90 и более уд/мин. Положительная связь между ЧСС и летальностью была также обнаружена и у лиц с наличием ИБС, но эта связь была выражена меньше, чем при отсутствии ИБС к началу наблюдения. Таким образом, увеличение ЧСС у здоровых повышает возможность внезапной смерти, хотя механизм этого не ясен. Возможно, речь может идти о влиянии других факторов - субклиническом снижении сердечного резерва или субклиническом течении заболеваний [40].

Целью исследования была оценка частоты сердечных сокращений и других факторов неблагоприятного исхода на прогноз острого коронарного синдрома и исследование влияния ивабрадина на вариабельность ритма сердца в острой фармакологической пробе.

Известно, что атеросклеротический процесс начинается в детском возрасте. У каждого пятого жителя США сердечный приступ возникает в возрасте до 60 лет. В возрасте 55-64 лет причиной смерти мужчин в 10 % случаев является коронарная болезнь сердца. По нашим данным средний возраст больных с ОКС составил $64,3 \pm 0,5$ лет ($64,9 \pm 1,4$ в группе выживших и $69,5 \pm 2$ – в группе умерших), что совпадает с имеющимися в литературе данными.

Сердечно-сосудистые факторы риска рекомендуются и должны быть использованы для диагностики и лечения пациентов с ОКС [131]. Постоянно увеличивается количество факторов риска, необходимое для прогнозирования исходов ОКС. В настоящее время существует большое количество различных

шкалу для определения риска смерти и осложнений у больных ОКС и ИБС. Европейское общество кардиологов (ESC) рекомендует использовать шкалу оценки риска GRACE в качестве предпочтительного инструмента для внутриведомственной и долгосрочной стратификации риска [112]. Американская коллегия кардиологов (The American College of Cardiology) и Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association) рекомендует использовать шкалу Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) для инфаркте миокарда нестабильной стенокардии / ОКС без подъёма ST, TIMI для ОКС с подъёмом ST, и PURSUIT (Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) в дополнении к GRACE [75, 85]. Все вышеперечисленные шкалы были проверены по отношению к госпитальной и краткосрочной (30-дневной) смертности. В дополнение к этим существуют другие шкалы, которые демонстрируют определенные преимущества по сравнению с традиционными шкалами оценки риска, но не включены в рекомендации. Среди них: шкала определения риска SIMPLE, имеющая три переменные [157], ZWOLLE, которая использует шкалу TIMI в оценке степени реперфузии [144], и BANACH, которая основана только на данных поступления пациента в стационар и данных анамнеза, позволяющая стратифицировать риск [108]. Шкала оценки риска SIMPLE представляет собой упрощенную модель, которая возникла в результате анализа реестра fibrinolytic InTime II study [200]. Эта шкала имеет только три параметра, но характеризуется низкой прогностической значимостью, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Шкала оценки риска ZWOLLE имеет 16 параметров и один из немногих, который включает в себя измерение коронарного кровотока. Она имеет относительно высокую прогностическую ценность - до 91% и оценивает целесообразность ранней выписки у пациентов с низким риском [134].

Нами были проанализированы наиболее известные и широко используемые шкалы оценки риска для их возможного сравнения с полученной нами шкалой оценки риска «Кардиориск», в которой используются такие показатели как возраст, ЧСС, наличие ИМ в анамнезе, пребывание больного в реанимации и наличие какого либо вида аритмии. Шкала оценки риска GRACE основывается на

широком спектре больных ОКС в проспективном многоцентровом глобальном реестре. Первоначально она была разработана, чтобы предсказать внутригоспитальную летальности или смертность в течение 6 мес. Факторами GRACE являются возраст, ЧСС, САД, класс по Killip, остановка сердца, креатинин сыворотки, отклонение сегмента ST и уровень кардиальных биомаркеров. Шкала оценки риска TIMI основывается на семи предикторах таких как возраст 65 лет и старше; по крайней мере, трёх факторах риска для ИБС, определённого коронарного стеноза более 50%, отклонение сегмента ST на ЭКГ (ЭКГ) при поступлении; по меньшей мере два приступа стенокардии в предыдущие 24 часа, использование аспирина в предыдущие семь дней и повышение кардиомаркеров. Шкала оценки риска BANACH основана на 12 переменных, включая внезапную кардиальную смерть до или после поступления, кардиогенный шок/отек легких до или на приеме, возраст >65 лет, сердечную недостаточность (NYHA III/IV) в истории, ЧСС > 78 ударов в минуту, повышение кардиоспецифических маркеров, вновь возникшая стенокардия < 2 недели по анамнезу и САД > 130 мм рт. ст. при поступлении, блокада левой ножки пучка Гиса, ST- депрессия, ST- элевация, патологический Q зубец в двух смежных отведениях на первом при поступлении ЭКГ. Таким образом, ни одна из анализируемых шкал оценки риска не сопоставима с созданной нами шкалой «Кардиориск», одинаковыми факторами являются лишь ЧСС и возраст.

Нами было проведено ретроспективное исследование 1000 историй болезни пациентов с ОКС, госпитализированных в ГКБ№ 21 г.Уфы. Из 1000 историй болезни пациентов с ОКС умерших было 72, выживших – 927, женщин - 409, мужчин – 591, возраст $64,3 \pm 0,5$ лет. Для прогнозирования исходов нами использовались некоторые общепризнанные показатели риска, такие как возраст, пол, наличие ИМ в анамнезе, наличие того или иного вида аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, желудочковая и предсердная экстрасистолия), то есть те показатели, которые могут быть легко определены при поступлении пациента в стационар или на приём. Был проведён анализ влияния

различных факторов на летальный исход и построены математические модели прогнозирования летального исхода при ОКС (рисунок 24).

В начале были построены частные регрессии по всем показателям, определённых у пациентов (факторам риска). Для каждого из показателей были построены 3 модели регрессии – пробит, логит и гомпит.

Были изучены результаты применения метода максимального правдоподобия для оценивания параметров α и β моделей по смоделированным данным:

$$y_i = G(\alpha + \beta x_i) + \varepsilon_i, i=1, \dots, n$$

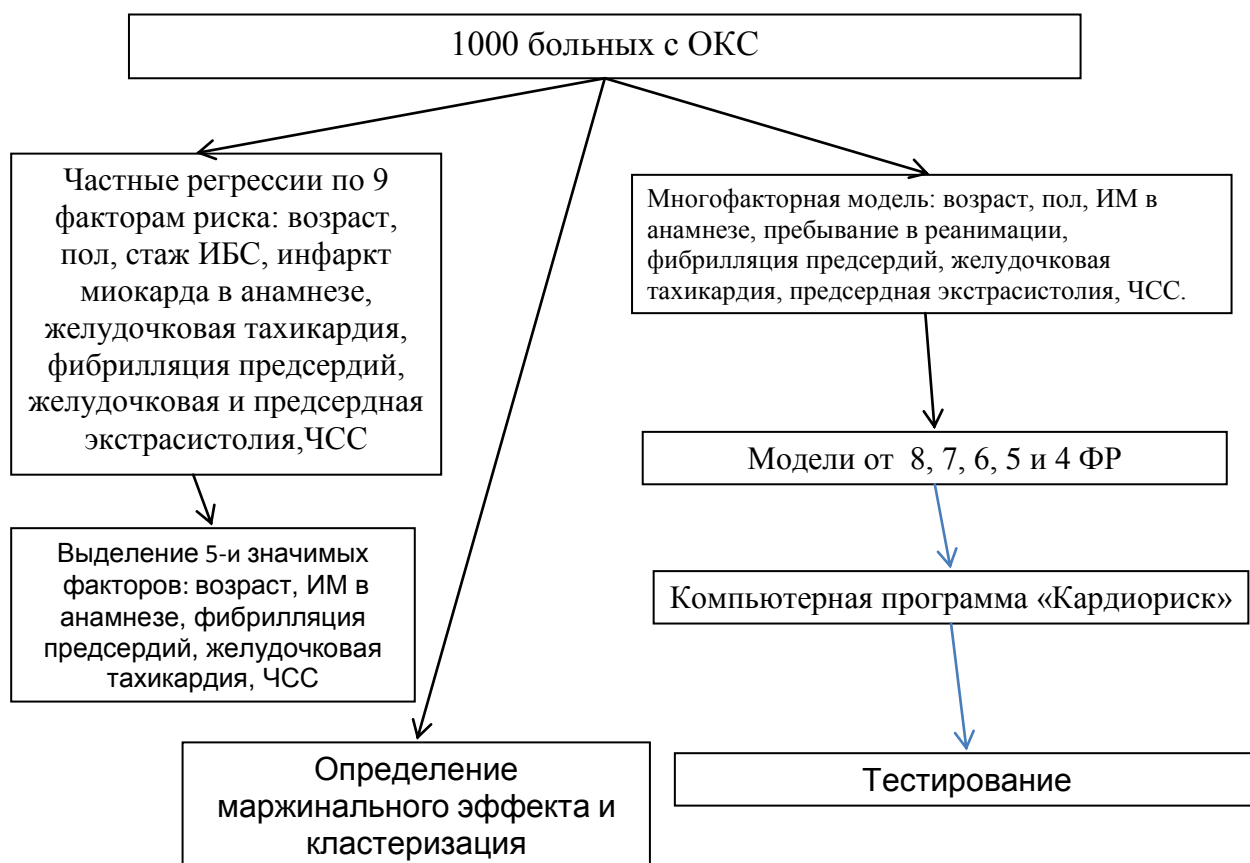


Рис. 24. Математическое моделирование ретроспективных данных у больных с ОКС

С помощью данных регрессионных бинарных моделей был изучена зависимости каждого из 9 факторов риска и оценена их значимость: 1) возраст, 2) пол, 3) стаж ИБС, 4) ИМ в анамнезе, 5) фибрилляция предсердий (ФП), 6) желудочковая тахикардия (ЖТ), 7) предсердная экстрасистолия (ПЭ), 8) желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) и 9) частота сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 13). В данном случае псевдокоэффициент МакФаддена объясняет, на сколько процентов исход объясняется данным фактором.

Таким образом, в результате моделирования по моделям гомпит, пробит и логит были выделены следующие факторы, наиболее значимые для исхода госпитализации при поступлении пациента в стационар: 1) возраст, 2) ИМ в анамнезе, 3) фибрилляция предсердий, 4) желудочковая тахикардия, 5) ЧСС.

Таблица 13. Создание частных регрессий для оценки значимости фактора риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом

| | Модель | Псевдокоэффициент МакФаддена | Ошибка регрессии |
|---------------|--------|------------------------------|------------------|
| Возраст | Логит | 0,82% | 0,258 |
| Пол | Логит | 0,36% | 0,168 |
| Стаж ИБС | Гомпит | 0,06% | 0,56 |
| ИМ в анамнезе | Гомпит | 0,68% | 0,0618 |
| ФП | Логит | 2,14% | 0,257 |
| ЖТ | Логит | 1,25% | 0,258 |
| ПЭ | Гомпит | 0,44% | 0,26 |
| ЖЭ | - | 0 | 0,269 |
| ЧСС | Логит | 0,04% | 0,25 |

Прим.: ИБС- ишемическая болезнь сердца, ИМ- инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия, ПЭ - предсердная экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЧСС – частота сердечных сокращений.

На основе проведенного выше анализа частных бинарных регрессий строилась многофакторная модель зависимости смертности пациентов с ОКС во время пребывания пациента в стационаре в зависимости от следующих факторов: возраст, пол, ИМ в анамнезе, пребывание в реанимации, ФП, ЖТ, ЖЭ, ПЭ, ЧСС. В зависимости от вышеперечисленных факторов строились 3 типа моделей и проводилась селекция факторов в зависимости от значимости. В результате селекции наиболее значимых факторов были созданы модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4 факторов (табл. 14). Последняя модель была достоверна и на 49,4% объясняется использованными факторами (возраст, ИМ в анамнезе, пребывание больного в реанимации, ЧСС).

На основании полученных наиболее значимых факторов риска и многофакторной модели летальности была создана программа «Кардиориск», позволяющая оценивать риск смерти у больных с ОКС. В данной программе используются следующие показатели: возраст больного, пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие ИМ в анамнезе, наличие какого-либо вида аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая или предсердная экстрасистолия) и ЧСС. Программа предусматривает два сценария расчета риска летальности больного, в зависимости от нахождения пациента в реанимации или в кардиологическом отделении. Таким образом, предполагается, что данная модели прогнозирования, по данным объективного исследования и анамнеза, может быть использована при поступлении пациента в стационар. Программа работает в среде Windows и достаточно проста в использовании.

Таблица 14. Многофакторная модель летальности больных с острым коронарным синдромом

| Факторы риска | Модель | Псевдокоэффициент МакФаддена | Ошибка регрессии |
|---------------------------|--------|------------------------------|------------------|
| 8 факторов | Логит | 51,4% | 0,199 |
| 7 факторов: минус - «пол» | Логит | 51,3% | 0,199 |
| 6 факторов: минус - «ФП» | Логит | 51,27% | 0,199 |
| 5 факторов: минус - «ЖТ» | Логит | 50,08% | 0,201 |
| 4 факторов | Логит | 49,4% | 0,202 |

Для тестирования программы были использованы данные 50-ти больных с ОКС (25 умерших, 25 выживших). Использовалась стратификация риска смерти исходя из полученных данных в окошке «Значение вероятности смертности» – низкий (0-0,5), умеренный (0,5-0,75), высокий (более 0,75). Были получены следующие результаты. Из 25 выживших больных 14 имели низкий риск смерти, 6 человек – умеренный риск, 5 человека – высокий риск. В группе умерших все 25 человек имели высокий риск смерти. Таким образом, можно расценить эффективность программы с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

Программа позволяет стратифицировать риск смерти у больных с ОКС и может использоваться кардиологами и терапевтами на приемах в поликлинических условиях, а также в условиях приемно-диагностических отделений. Программа «Кардиориск» протестирована на 25 пациентов у «выживших» и «умерших» пациентов с ОКС, не входящих в число 1000 пациентов, на основании которых создавалась модель и программа, и показала высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (100%).

В результате проведенных исследований была показана значимость ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистой смертности у больных с ОКС. ЧСС повышалась в первые дни заболевания и прогрессивно снижалась до момента выписки из стационара. Рекомендации Европейского общества кардиологов по

ведению больных с ОКС рекомендуют поддерживать ЧСС в стационаре на уровне 55-60 ударов в минуту [85]. Однако в то же время не была изучена значимость ЧСС у больных с ОКС. Известно, что по шкале GRACE ЧСС >74 уд/мин свидетельствует о высоком риске летальности для больного, однако более подробного исследования особенностей ЧСС при данном состоянии проведено не было.

Проведён подробный анализ всех 1000 пациентов, указанных выше в отношении ЧСС. Как при математическом моделировании, больные были сгруппированы в 2 группы: 1) выжившие (928 человека) и 2) умершие (72). Средняя ЧСС при поступлении в стационар оказалась равной $81,5 \pm 0,7$, при поступлении в отделение интенсивной терапии – $86,7 \pm 0,6$, уд./мин, что несколько больше, чем в шкалах GRACE (74 уд/мин) [115] и BANACH (78 уд/мин) [109]. В течение всей госпитализации в стационаре в 1-й группе больных ЧСС резко снижалась на второй день (с $81,5 \pm 0,6$ до $71,8 \pm 0,5$ уд/мин, $p < 0,05$), затем имела тенденцию к снижению до $66,9 \pm 0,5$ на 23й день. ЧСС в первой группе достоверно снижалась при выписке ($66,9 \pm 0,5$ против $81,5 \pm 0,6$, $p < 0,001$), а во второй - недостоверно увеличивалась в момент смерти ($81,3 \pm 0,7$ против $90,8 \pm 3,9$, $p > 0,05$). ЧСС в реанимации имела прямую корреляцию средней степени связи со смертностью ($r=0,41$ при корреляции по Спирмену, $p \leq 0,05$). В отделении интенсивной терапии за первые 4 дня ЧСС достоверно различалась между 1-й и 2-й группами. Кроме того, при построении линейной регрессии в первой группе ЧСС прогрессивно снижалась, а во второй - оставалась на том же уровне.

С помощью ROC анализа было показано, что у больных, поступающих в стационар с диагнозом ОКС, ЧСС менее 84 ударов в минуту с чувствительностью 71,4% и специфичностью 64% является критерием благоприятного исхода заболевания. При сохранении имеющей тахикардии в течение 4-х дней или её нарастании больные имеют неблагоприятный прогноз заболевания, в то время как при снижении ЧСС риск смертельного исхода постепенно уменьшается.

Известно, что ЧСС может возрастать транзиторно в первые часы от ИМ, независимо от его размеров [61, 62]. Постоянная тахикардия в последующие дни

является компенсаторным механизмом для увеличения сердечного выброса при уменьшенном ударном объеме из-за значительного поражения миокарда, поэтому неизвестно, связан ли плохой прогноз с сердечной недостаточностью, при которой синусовая тахикардия просто отражает тяжесть нарушений сократительной функции сердечной мышцы при ИМ. Было обнаружено, что, если в течение 2 часов после поступления в блок исходная ЧСС увеличивалась до 90-100 уд/мин, то летальность возрастала вдвое, а если превышала 100 уд/мин - то втрое. Это было связано с увеличением как госпитальной, так и постгоспитальной летальности. Таким образом, исход ИМ даже в отдаленные сроки (1 год) оказывался значительно хуже у лиц с тахикардией при поступлении в блок интенсивной терапии [40].

У женщин показатель ЧСС, свидетельствующий о неблагоприятном исходе несколько выше, чем у мужчин 89 уд/мин против 84 уд/мин соответственно (табл. 15). В течение 18 лет изучалось влияние ЧСС на смертность российских мужчин и женщин в возрасте 35 лет и старше (n=15 000). Результаты показали, что даже после внесения поправок на другие факторы риска, лица с ЧСС>80 уд/мин имели более высокий риск общей, сердечно-сосудистой смертности и меньшую продолжительность жизни (мужчины на 7 лет, женщины – на 3,2 года) [192]. По данным литературы, в популяции повышенная ЧСС увеличивает риск смерти от ССЗ в большей степени для мужчин, чем для женщин [154]. Таким образом, у женщин ОКС развивается при большей ЧСС, и они менее подвержены фактору риска «высокая ЧСС».

В возрастных группах точка отсечения по ЧСС для группы высокого риска примерно одинакова и колеблется от 74 до 84 уд/мин (рисунок 25). В группе больных старше 80 лет, ЧСС ниже 74 уд/мин является неблагоприятным показателем. У пожилых довольно часто встречается синдром слабости синусового узла, который связан, как с возрастными дегенеративными изменениями в узле, так и с множеством сопутствующих заболеваний [71]. Возможно, с данным фактом связано то, что ЧСС ниже 74 уд/мин в группе

пациентов с ЧСС менее 80 уд/мин является фактором риска неблагоприятного исхода.

Таблица 15. Точка отсечения по ЧСС по данным ROC-анализа в различных подгруппах

| Показатели | Точка отсечения | AUC ± стандартное отклонение | Чувствительность | Специфичность |
|------------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------|---------------|
| Мужчины | < 84± 0,05 | 0,6 ± 0,05 | 59,4 | 67,8 |
| Женщины | < 89±0,05 | 0,7 ± 0,05 | 62,8 | 71,1 |
| С постинфарктным кардиосклерозом | < 98± 0,08 | 0,6 ± 0,08 | 56,5 | 86,2 |
| Без постинфарктного кардиосклероза | < 84± 0,04 | 0,6 ± 0,04 | 67,3 | 66,4 |
| Возраст менее 49 лет | < 74± 0,09 | 0,5 ± 0,09 | 87,5 | 28,2 |
| От 50 до 59 лет | < 82± 0,06 | 0,6 ± 0,06 | 68,7 | 63,3 |
| От 60 до 69 лет | < 75±0,06 | 0,5 ± 0,06 | 80,9 | 34,7 |
| От 70 до 79 лет | < 83± 0,06 | 0,5 ± 0,06 | 56,5 | 55,2 |
| Более 80 лет | > 74±0,22 | 0,6 ± 0,22 | 50 | 83,8 |
| Острый Q-инфаркт миокарда | < 89±0,04 | 0,6 ± 0,04 | 57,7 | 73,4 |

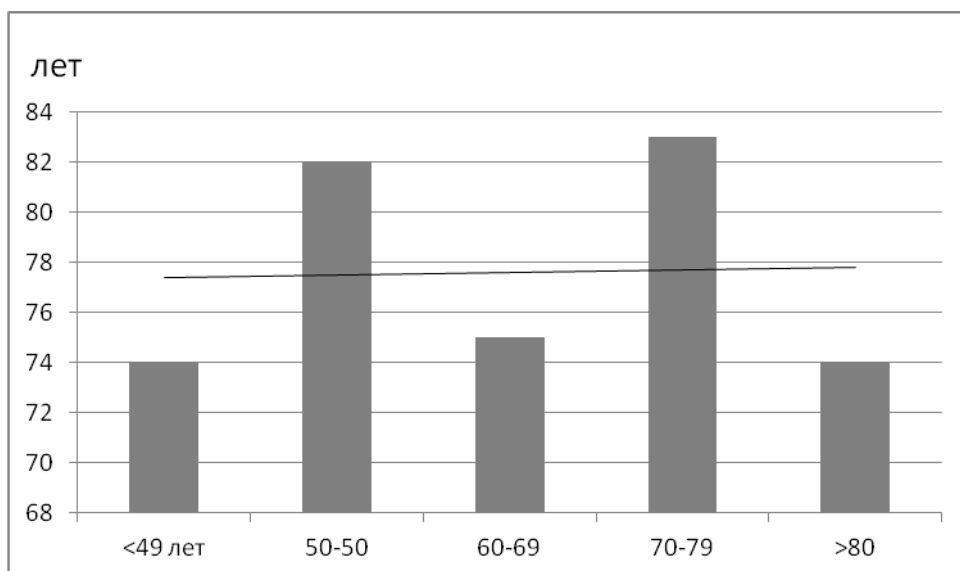


Рис. 25. Точка отсечения по ЧСС в отношении риска летального исхода в различных возрастных группах. В группе >80 лет критерием отсечения менее 74 уд/мин, а всех других – более.

У больных с постинфарктным кардиосклерозом ЧСС при поступлении выше 98 уд/мин является фактором риска, в то время как у больных без постинфарктного кардиосклероза данный показатель составил 84 уд/мин. Данный факт, возможно, связан с тем, что у больных после перенесенного ИМ развивается коллатеральное кровообращение, что делает миокард более приспособленным к ишемии. В данном случае ЧСС выступает как мера ишемии. В некоторых исследованиях было показано, что ишемия миокарда приводит к выработке фактора роста эндотелия и фактора роста фибробластов, способствующих развитию коллатералей. Кроме того, коллатеральное кровообращение компенсаторно развивается с возрастом [110].

Для каждого фактора при создании бинарной регрессии определялся маржинальный эффект - степень влияния каждого кластера на выживаемость больных, а точнее насколько изменится конечный результат при изменении одного из показателей на единицу. Наибольший маржинальный эффект имел параметр «ИМ в анамнезе» - 0,488385, что означает, что при наличии ИМ в анамнеза риск смерти увеличивается на 48%.

Для ЧСС маржинальный эффект был рассмотрен более подробно. Для этого при создании бинарной модели регрессии проводилась кластеризация по ЧСС при поступлении: первый кластер с ЧСС <90 уд/мин, второй – от 90 до 99, третий - 100-109, четвертый -110-129 и пятый - >130 и в каждом кластере определялся маржинальный эффект по влиянию на смертность. Маржинальный эффект в данном случае показывал, насколько изменится конечный результат при изменении показателя на 1 уд/мин. Так наибольший маржинальный эффект установлен в кластере 2 (90-100 уд/мин), и при изменении ЧСС в данном диапазоне на 1 уд/мин прирост вероятности смерти составил 1,25%. При большей ЧСС (кластер 4 и 5) маржинальный эффект постепенно снижался.

На основании наиболее информативных в отношении исхода госпитализации параметров «возраст», «инфаркт миокарда в анамнезе» и 5 кластеров ЧСС создана бинарная модель регрессии. Она имела следующий вид:

$$F = -e^{-e^{0.012014 \cdot AGE + 0.289167 \cdot IM + 0.297116 \cdot CHSS2 + 0.412193 \cdot CHSS3 + 0.753907 \cdot CHSS4 + 1.861220 \cdot CHSS5}}$$

, где AGE – возраст, IM – инфаркт миокарда в анамнезе, CHSS – ЧСС.

Полученные данные представляют интерес с точки зрения оценки риска пациентов при поступлении в стационар с ОКС и динамики состояния. Как известно, большая часть эффекта ББ при ОКС направлена на контроль ритма сердца. Последующие исследования могут показать необходимую дозировку бета-блокаторов, а возможно и других препаратов, урежающих ритм сердца при данном состоянии, и соответствующий уровень ЧСС для максимального снижения уровня смертности от заболевания.

Коррекция (снижение) ритма сердца и применение ББ являются краеугольным камнем лечения ИБС. Бета-блокаторы, особенно высокоселективные, в настоящее время признаны «золотым стандартом» ритмурежающей терапии. [12, 33]. В то же время, существует ряд противопоказаний для приёма ББ, таких как АВ-блокада, бронхиальная астма, поражение периферических артерий и т.п. Кроме того, в некоторых случаях, например, в связи с развитием гипотензии при приёме ББ, приходится использовать 2 и более пульсурежающих препаратов. В связи с внедрением в клиническую практику f-ингибитора ивабрадина (Кораксана), обладающим значительным антиангинальным эффектом и характеризующимся минимальным количеством побочных действий [104, 87, 187, 136] возник вопрос выбора препарата. По некоторым данным (регистр REACH, The REduction of Atherothrombosis for Continued Health), было показано отсутствие эффекта ББ у больных со ССН в отсутствии перенесённого ИМ на первичные конечные точки [77, 78]. Для дальнейшего сравнения данных классов следует учитывать не только пульсурежающий и антиангинальный эффекты, но и, например, влияние на вариабельность ритма сердца.

Вариабельность ритма сердца является общепризнанным показателем баланса симпатической/парасимпатической систем и предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и других событий. Показано, что ББ

позитивно влияют на ВРС, снижая тонус симпатической и, соответственно, повышающей тонус парасимпатической нервной системы. В частности, В. Wennerblom et al. [194] показали, что метопролола тартрат в дозе 100 мг в сутки, уменьшая тонус симпатической нервной системы, улучшал прогноз течения заболевания у больных ИБС со стенокардией напряжения (функциональный класс II-III). В исследовании Targoński R. et al. (2009) вечерняя доза ББ была более эффективней утренней по влиянию на вегетативный баланс [186].

В то же время, существуют единичные исследования по влиянию f-ингибитора ивабрадина на ВРС, но и они в полной мере не отражают конкретного влияния данного препарата на ВРС. В небольшом исследовании Belal et al. (2013) на 15 добровольцах было показано, что ивабрадин способствует более раннему наступлению и более существенной по степени оптимизации регуляторных систем в систематических сеансах биологической обратной связи. По данным Макаровой Г.В. 3-месячная терапия бисопрололом и комбинацией «бисопролол + ивабрадин» достоверно и примерно в одинаковой степени улучшили вегетативный баланс, определённый с помощью ВРС [45]. Однако, до сих пор практически не было выполнено прямого сравнения ББ и f-ингибитора. В единственном доступном исследовании – прямом сравнении влияния ББ и ивабрадина [127] на 10 здоровых добровольцах оценивали эффекты ивабрадина и неселективного ББ пропранолола на различные гемодинамические показатели, в т.ч. на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. При этом было показано, что как ивабрадин, так и пропранолол, повышали высокочастотную составляющую ВРС и увеличивали соотношение HF/LF. Однако небольшое количество пациентов и использование добровольцев в качестве объектов исследования снижают ценность исследования и ограничивает использование результатов у больных с ИБС.

Нами проведено слепое рандомизированное контролируемое исследование с перекрёстным дизайном с острой фармакологической пробой по оценке влияния f-ингибитора ивабрадина и ББ метопролола тартрата по влиянию на вариабельность ритма сердца у 33 больных со стабильной стенокардией

напряжения. Выбор препаратов был обусловлен тем фактом, что у пациентов с ОКС для пульсурежающей терапии в ретроспективном исследовании почти всегда использовался метопролола тартрат. Кроме того, появились научные исследования, в которых при ОКС ивабрадин применяется вместе с ББ [68, 49]. Критериями исключения были нарушения ритма сердца, наличие электрокардиостимулятора, ОКС. В начале после периода отмывки у больных регистрировали ВРС в течение 10 минут в лежачем положении, после чего они были рандомизированы на группу с приёмом ивабрадина 7,5 мг и на группу с приёмом метопролола тартрата 50 мг, с последующим обследованием через 4 часа. Минимум через 2 дня было проведено перекрёстное исследование. Анализ полученных данных был проведён в обеих группах, получивших метопролол и ивабрадин соответственно.

В результате ЧСС значительно снизилась с ивабрадином на 5,2 уд/мин ($p < 0,05$), а с метопрололом – на 5,8 уд/мин ($p < 0,05$). Таким образом, препараты показали свой отрицательный хронотропный эффект, который сопоставим в исследуемых группах. Ивабрадин, также как и метопролол, незначимо снижал САД (на 2,58 и 4,84 мм рт. ст. соответственно) и ДАД (на 1,9 и 2,26 мм рт. ст.). Сравнимое снижение ЧСС в обеих группах при отсутствии изменения АД позволило сравнить оба препарата между собой по влиянию на баланс вегетативной нервной системы, определённый посредством исследования вариабельности ритма сердца. (табл. 16)

Ивабрадин достоверно уменьшил низкочастотную и очень низкочастотную составляющую ВРС (соответственно на 1625,74 мсек², $p < 0,05$; на 889,72 мсек², $p < 0,01$), однако высокочастотная составляющая, отражающая тонус парасимпатической системы, достоверно не изменилась (на 35,73 мсек², $p > 0,05$).

Таблица 16. Изменения витальных параметров и параметров ВРС до и после приёма ивабрадина/метопролола

| | С ивабрадином (разница) | С метопрололом (разница) | Сравнение разницы между препаратами |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| N | 33 | | |
| ЧСС, уд/мин | 5,2 | 5,8 | p>0,05 |
| САД, мм рт. ст. | 2,58 | 4,84 | p>0,05 |
| ДАД, мм рт. ст. | 1,9 | 2,26 | p>0,05 |
| RR, мсек | 135,35 | -30,89 | p<0,05 |
| SDNN, мсек | 17,82 | 12,43 | p>0,05 |
| RMSSD, мсек | 9,68 | 3,98 | p>0,05 |
| NN50 | -19,64 | 8,35 | p>0,05 |
| VLF, мсек ² | 1625,74* | 889,72 | p<0,05 |
| LF, мсек ² | 384,67** | 301,33** | p>0,05 |
| HF, мсек ² | 35,73 | 31,36 | p>0,05 |
| Total, мсек ² | 2044,59** | 1244,6 | p<0,05 |
| LF/HF | 0,99 | 1,50** | p<0,05 |

Прим.: *- p<0,05, p<0,01 для каждого из препаратов до и после приёма.

Общая мощность снизилась (2044,59 мсек², p<0,01), но изменения соотношения LF/HF показало только тенденцию к снижению (0,99 мсек², p>0,05, рисунок 26). Метопролол, в отличие от ивабрадина, не повлиял на очень низкочастотную составляющую (уменьшение на 889,72 мсек², p>0,05), снизил низкочастотную (на 301,3 мсек², p<0,01) и достоверно не повлиял на мощность (на 1244,5 мсек², p>0,05). Весьма важным выводом представляется достоверное снижение почти в 2 раза соотношения LF/HF, которое отражает баланс симпатической/парасимпатической систем (с 3,34±0,54 до 1,84±0,38, p<0,05, рисунок 27). Остальные параметры (RR, SDNN, RMSSD, NN50) применяются при более длительном анализе ЭКГ (например, 24-часовой записи) и для метопролола и ивабрадина ожидаемо достоверно не изменились (p>0,05), демонстрируя тенденцию к снижению.



Рис. 26. Изменение баланса симпатической/парасимпатической нервной систем при пробе с ивабрадином. Достоверность изменений соотношения LF/HF после пробы не достигнута



Рис. 27. Изменение баланса симпатической/парасимпатической нервной систем (LF/HF) при пробе с метопрололом. Баланс сдвинулся в сторону парасимпатической системы

Сравнение витальных параметров и изменений ВРС для метопролола и ивабрадина подтвердило вышеуказанные изменения: достоверно между пульсурежающими препаратами различались VLF и общая мощность (большее снижение для ивабрадина) и LF/HF (большее снижение для метопролола).

Таким образом, ивабрадин и метопролол снижали симпатические влияния на сердце - ивабрадин за счёт доменов VLF и LF, а метопролол – за счёт LF компонента. В то же время, баланс вегетативной системы достоверно сдвигался в сторону парасимпатической нервной системы только с метопрололом. Если для метопролола тартрата такие выводы были ожидаемыми, так как широко известно влияние ББ на симпатическую активность, то для ивабрадина действие на

симпатическую систему было показано впервые. Известно, что антагонисты β -адренорецепторов уменьшают положительное инотропное и хронотропное действие катехоламинов, опосредуемое через β 1-адренорецепторы и β 2-адренозависимую релаксацию гладкомышечных клеток сосудов [176]. С другой стороны, не найдено данных о прямом эффекте ивабрадина на симпатическую активность и симпатические влияния на миокард. По нашему мнению, снижение симпатических влияний на вегетативную регуляцию сердца может быть связано со снижением ишемии миокарда по механизму обратной связи (рисунок 28).

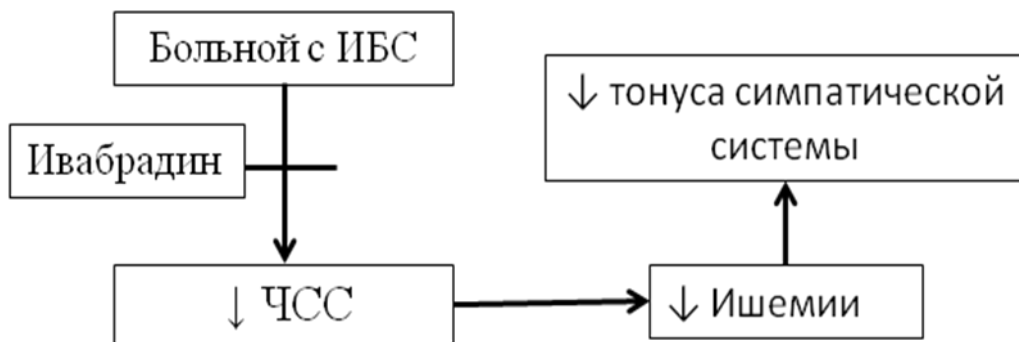


Рисунок 28. Возможный механизм влияния ивабрадина на тонус симпатической нервной системы

Последние рандомизированные клинические исследования свидетельствуют, что антиангинальное действие ивабрадина сравнимо с ББ и антагонистами кальция недигидроперидинового ряда [34, 116, 184, 145] и, в то же время, он сильнее, чем ББ, увеличивает диастолу [93], в период которой и происходит снабжение миокарда кислородом. Учитывая определённые противопоказания к ББ (АВ-блокада, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких), то дополнительный эффект в виде влияния на вегетативный статус может добавить показаний при использовании ивабрадина [64, 69].

Таким образом, проведённые исследования позволили определить факторы, влияющие на летальный прогноз у больных при ОКС: возраст, наличие ИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и ЧСС. На основании регрессионного анализа и моделирования была создана

математическая модель оценки риска, на основании которой была создана программа «Кардиориск», позволяющая с 80% чувствительностью и 100% специфичностью оценивать риск летального исхода у пациентов с ОКС. Было показано, что ЧСС 84 уд/мин является точкой отсечения по риску летальности, а кластерный анализ выявил, что наибольший маргинальный эффект был в кластере ЧСС 90-100 уд/мин, и при изменении ЧСС в данном диапазоне на 1 уд/мин прирост вероятности смерти составит 1,25%. При большей ЧСС маргинальный эффект постепенно снижался.

В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрёстным дизайном и острой фармакологической пробой у больных ИБС было показано снижение активности симпатической системы как для метопролола, так и для ивабрадина при одинаковом хронотропном эффекте. В то же время, метопролол сдвигал вегетативный баланс в сторону парасимпатической системы. В проведенных исследованиях была создана модель оценки риска летального исхода при остром коронарном синдроме, оценена роль частоты сердечных сокращений как фактора риска при данном состоянии и изучено влияние пульсурежающих препаратов ивабрадина и метопролола на вегетативный баланс.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшее влияние на исход у больных с острым коронарным синдромом оказали факторы «возраст», «ИМ в анамнезе», «ЧСС», «фибрилляция предсердий» и «желудочковая тахикардия».

2. На основе частных регрессий была построена многофакторная модель летальности пациентов в стационаре с острым коронарным синдромом. Созданы модели с использованием 8, 7, 6, 5 и 4 факторов риска. Модель с использованием 8 факторов достоверна на 51,4%, 7 факторов – 51,3 %, 6 факторов – 51,2%, 5 факторов – 50%. Последняя модель на 49,4% определялась данными факторами.

3. На основе созданной многофакторной модели создана компьютерная программа оценки риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом «Кардиориск» с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

4. У больных с острым коронарным синдромом частота сердечных сокращений >84 уд/мин является фактором риска неблагоприятного исхода. Снижение частоты сердечных сокращений отражает благоприятное влияние на исход, а стабильно высокий уровень или увеличение - неблагоприятный. При кластеризации частоты сердечных сокращений наибольший маргинальный эффект определялся в кластере с частотой 90-99 уд/мин – при изменении ритма сердца на 1 уд/мин вероятности летального исхода увеличивалась на 1,25%.

5. В слепом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном и острой фармакологической пробой у больных стабильной стенокардией напряжения при использовании ивабрадина 7,5 мг и метопролола тартрата 50 мг показано одинаковое снижение частоты сердечных сокращений и недостоверное снижение артериального давления.

6. Ивабрадин приводит к снижению очень низко- и низкочастотного спектра variability ритма сердца, в то время как метопролола тартрат только низкочастотного спектра. Однако бета-блокатор благодаря сдвигу вегетативного баланса в сторону парасимпатического спектра показал большие возможности кардиопротекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Созданная программа «Кардиориск» может быть использована в практике врача-терапевта и кардиолога (в поликлиниках, приемно-диагностических отделениях) для определения тяжести состояния и риска смерти больных с острым коронарным синдромом.

2. Частота сердечных сокращений более 84 уд/мин является важным неблагоприятным фактором риска при поступлении пациента в стационар. Данный показатель может варьировать в зависимости от следующих параметров: пол, возраст, перенесенный инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда с зубцом Q.

3. У больных с острым коронарным синдромом, находящихся в стационаре, необходимо мониторировать динамику частоты сердечных сокращений. Если в течение 4-х дней имеется тенденция к увеличению или сохраняется стабильно высокая ЧСС, то необходимо использовать ритмурежающую терапию, так как данный фактор риска является неблагоприятным в плане исхода.

4. При стабильной стенокардии напряжения может быть использован Ивабардин, который обладает не только ритмурежающими свойствами, но и снижает тонус симпатической нервной системы.

1. Амосова, Е.Н. Сравнительная оценка влияния контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации ивабрадина и метопролола и монотерапии метопрололом на вариабельность ритма сердца и его систолическую функцию у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, с фракцией выброса левого желудочка < 45 % / Яо С., А.Б. Безродный, И.В. Прудкий, Е.В. Андреев // Украинский кардиологический журнал. - 2012. - № 4. - С. 23-30.
2. Амосова, Е.Н. Антиишемический эффект ивабрадина в сочетании с бета-адреноблокатором по сравнению с повышением дозы бета-адреноблокатора у больных хронической ишемической болезнью сердца с умеренно выраженной систолической дисфункцией левого желудочка / Е.В. Андреев, И.П. Задерей, Ю.В. Руденко, И.Ю. Кацитадзе // Сердце и сосуды. - 2011. - № 1 (33). - С. 050-057
3. Амосова, Е.Н. Влияние уменьшения ЧСС с помощью комбинации ивабрадина с β -адреноблокаторами по сравнению с монотерапией β -адреноблокаторами на систолическую функцию сердца больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q / Я. Суй, А.Б. Безродный, И.В. Прудкий, Ю.В. Руденко // Сердце и сосуды. - 2011. - № 2 (34). - С. 065-075.
4. Андреичева, Н. Пульсурежающий и антиишемический эффекты ивабрадина / Н. Андреичева, З. Галеева // Врач. - 2011. - № 2. – С. 48–52.
5. Акашева, Д.У. Частота сердечных сокращений и острый коронарный синдром: механизмы взаимосвязей и возможностей медикаментозного воздействия / Д.У. Акашева // Кардиология. - 2009. - № 9. – С. 82-89.
6. Асташкин, Е.И. Фармакологическая коррекция частоты сердечных сокращений при ишемии миокарда / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84. - № 4. - С. 68-73.

7. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. - М.: Наука, 1984. - 221 с.
8. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. - М., Медицина, 1997. – 265 с.
9. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. - № 3. – С. 106-127.
- 10.Беленков, Ю.Н. Вклад различных факторов риска в сердечно-сосудистую смертность. Что их объединяет? / Ю.Н. Беленков // Пленум. Приложение к журналу «Сердце». - 2006. – Т. 5, № 5. – С. 1–3.
- 11.Беленков, Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.В. Оганов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- 12.Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов / Ю.Б. Белоусов // β -Адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии: мат-лы XII науч.–практич. конф. Московской ассоциации кардиологов. - М., 1997.
- 13.Белоусов, Ю.Б. Ивабрадин – первый If – избирательного и специфического действия, новый препарат для лечения стабильной стенокардии / Ю.Б. Белоусов, С.Б. Ерофеева, О.А. Манешина // Кардиология. – 2006. - № 8. – С. 36.
- 14.Блужас, И.Н. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда балльными системами и методом последовательной процедуры / И.Н. Блажас // Эпидемиология, диагностика, клиника, лечение и реабилитация сердечно-сосудистых заболеваний. – Каунас, 1984. – С. 64–65.

15. Болдуева, С.А. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда / С.А. Болдуева, А.В. Шабров, Т.Я. Бурак // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - № 6. – С. 66—70.
16. Воронков, Л.Г. Вегетативная регуляция сердечного ритма при сердечной недостаточности: клиническое значение, возможности оценки и коррекции / Л.Г. Воронков, Т.И. Чабан // Порухення ритму серця: Вікові аспекти. – Киев, 2000. - С. 52–55.
17. Воскресенский, А.Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях / А.Д. Воскресенский, М.Д. Вентцель. - М.: Наука, 1974. - 221 с.
18. Галева, З.М. Ивабрадин и β -адреноблокаторы - препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения / З.М. Галева, Н.А. Андреичев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10. - № 1. - С. 59-65.
19. Глезер, М.Г. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования контроль / М.Г. Глезер, Р.Т. Сайгитов // Кардиология. - 2010. - Т. 50. - № 11. - С. 65-75.
20. Грозева, Я.В. К вопросу о расширении показаний к назначению ивабрадина пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией / Я.В. Грозева, С.Е. Ушакова // Consilium Medicum. - 2013. - Т. 15. - № 10. - С. 40-46.
21. Дмитриева, С.Л. Вариабельность сердечного ритма как отражение адренергических влияний на сердце / С.Л. Дмитриева // Пермский медицинский журнал. - 2012. - Т. 29. - № 1. - С. 126-133.

22. Довгалецкий, П.Я. Возможность использования системного анализа в оценке нейрогуморальной регуляции сердечного ритма у больных ИБС / П.Я. Довгалецкий, О.К. Рыбак // Вариабельность сердечного ритма. Теоретические аспекты и практическое применение: материалы Международного симпозиума. - Ижевск, 1996. – С. 29-30.
23. Дорофеева, Г.Б. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции / Г.Б. Дорофеева, В.И. Дорофеев, Ю.В. Трофимова // Системные гипертензии. - 2012. - № 1. - С. 18-23.
24. Дурнецова, О. Ингибиторы If-каналов ивабрадин в комплексной терапии больных стабильными формами ишемической болезни сердца / О. Дурнецова, Т. Морозова // Врач. - 2012. - № 7. - С. 44-48
25. Жемайтите, Д.И. Ритмичность импульсов синоаурикулярного узла в покое и при ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Каунас, 1965. – 51 с.
26. Жигарева, И.П. Роль бисопролола в лечении стабильной стенокардии / И.П. Жигарева, С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич // Болезни сердца и сосудов. – 2008. - № 4. – С. 55—69.
27. Загидуллин, Н.Ш. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения: β -адреноблокаторы и If-ингибиторы / Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - № 3. - С. 1-6.
28. Загидуллин, Н. Возможности применения If-ингибитора ивабрадина при синусовых тахикардиях / Н. Загидуллин, Е. Травникова, Р., Зулкарнеев, Ш. Загидуллин // Врач. - 2011. - № 7. - С. 40-43.
29. Загидуллин, Н.Ш. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин, Е.О.

Травникова, Р.Х. Зулкарнеев // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 5 (103). - С. 61-65.

30. Зуйков, Ю.А. Влияние бета-адренергических блокаторов (атенолола и метопролола) на вариабельность ритма сердца зависит от частоты сердечных сокращений до лечения / Ю.А. Зуйков, И.С. Явелов, О.В. Аверков // Кардиология. – 1998. - № 6. – С. 30-36.
31. Иванов, Г.Г. Вариабельность сердечного ритма / Г.Г. Иванов // Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике. - М., 2000. - С. 24-27.
32. Карпов, Ю.А. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа / Ю.А. Карпов, А.Д. Деев // Кардиология. - 2008. - Т. 48, № 5. - С. 30-35.
33. Карпов, Ю.А. Значение бета-адреноблокаторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца / Ю.А. Карпов // Консервативное и хирургическое лечение заболеваний сердца и сосудов, границы выбора. - М., "Авиаиздат", 2002.
34. Карпов, Ю. Лечение больных стабильной стенокардией: к выходу новых рекомендаций ВНОК / Ю. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 21. – С. 1379–1381.
35. Коваленко, В.Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко // Украинский кардиологический журнал. - 2006. - № 3. - С. 68–71.
36. Колчин, Ю.Н. Клиническая эффективность и влияние ивабрадина на показатели систолической функции и ремоделирования левого желудочка

у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией, сохраненной фракцией выброса левого желудочка при жестком контроле ЧСС: результаты 12 месячного наблюдения / Ю.Н. Колчин, Ю.С. Капранова // Сердце и сосуды. - 2013. - № 2 (42). - С. 055-060.

37. Кондратьев, А.И. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении осложненного острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.И. Кондратьев, В.Т. Долгих, А.О. Стоцкий // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82. - № 1. - С. 27-31.

38. Копица, Н.П. Прогностическая модель выявления осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом / Н.В. Титаренко, Н.В. Белая, А.Л. Опарин // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. - Серия Медицина. - 2012. - № 24 (1024). - С. 23-31.

39. Контроль частоты сердечных сокращений – блокаторы f-каналов / С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова. // Физиология человека. - 2009. - Т. 35. - № 2. - С. 112-123.

40. Кулешова, Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца / Э.В. Кулешова // Вестник аритмологии. - 1999. – Режим доступа: <http://vestar.ru/article.jsp?id=2415>

41. Кулешова, Э.В. Эффективность селективного ингибитора I_f каналов ивабрадина у больных стабильной стенокардией / Э.В. Кулешова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т. 8. - № 5. - С. 16-21.

42. Курбанов, Р.Д. Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования / А.О. Кан, Ф.М.

- Бекметова, А.Б. Шек // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - Т. 7. - № 5. - С. 536-542.
43. Лаба, Е.В. Влияние частоты сердечных сокращений на течение острого коронарного синдрома / Лаба Е.В. // Новости медицины и фармации. - 2011. - № Kard5 (389). - С. 34-35.
44. Лапко, А.В. Статистические методы моделирования и принятие решений в развивающихся медико-биологических системах / А.В. Лапко, О.М. Новиков, Л.С. Поликарпов. – Новосибирск: Наука, 1991. – 221 с.
45. Макарова, Г.В. Оценка влияния ивабрадина на вариабельность сердечного ритма и жёсткость артерий у больных с постинфарктным кардиосклерозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. - 23 с.
46. Маколкин, В.И. Значение частоты сердечных сокращений в практике врача / В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев // Русский медицинский журнал. - 2008. - № 4. - С. 1-28.
47. Минин, В.В. Опыт применения ивабрадина у больных с ИБС нестабильной стенокардией в сочетании с метаболическим синдромом / М.С. Ибрагимов, П.А. Козлов, Л.П. Ходыкина, А.И. Милащенко // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 8 (113). - С. 51-54
48. Миронова, Т.Ф. Вариабельность сердечного ритма при стенокардии / В.А. Миронов, М.В. Бавыкин, М. Миронов // Вестник Челябинской областной клинической больницы. - 2012. - № 3. - С. 41-45.
49. Моисеев, В.С. Эффективность пульсурежающей терапии с применением ивабрадина у больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, Г.К. Киякбаев // Клиническая фармакология и терапия. - 2010. - № 4. – С. 33–37.

50. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. - Иваново: Изд-во Ивановской госуд. мед. Академии, 2000. - 200 с.
51. Никулина, Г.А. Исследование статистических характеристик сердечного ритма как метод оценки функционального состояния организма при экстремальных воздействиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., ИМБП, 1974. - 30 с.
52. Парин, В.В. Математические методы анализа сердечного ритма / В.В. Парин, Р.М. Баевский. - М.: Наука, 1968. - 173 с.
53. Рекомендации по ведению больных со стабильной стенокардией напряжения Европейского общества кардиологов 2006 года // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2006. – Т. 2, № 4. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-vedeniyu-bolnyh-stabilnoy-stenokardiey-rabochaya-gruppa-po-vedeniyu-bolnyh-stabilnoy-stenokardiey-evropeyskogo>
54. Рябыкина, Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соловьев. - М.: Изд-во "СтарКо", 1998. - 200 с.
55. Рябыкина, Г.В. Анализ вариабельности ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев // Кардиология. – 1996. - № 10. – С. 87-97.
56. Сайганов, С.А. Использование селективного ингибитора f – канала ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда / С.А. Сайганов, Ю.Н. Гришкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т. 9. - № 3. - С. 52-56.
57. Сидоренко, Б.А. Бета-адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии / Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 1998. - № 2. - С. 84-96.

- 58.Сметнев, А.С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти / А.С. Сметнев, О.И. Жаринов, В.Н. Чубучный // Кардиология. – 1995. - № 4. – С. 49-51.
- 59.Стручков, П.В. Зависимость параметров вариабельности ритма сердца при суточном мониторинговании ЭКГ от возраста больных разными формами ИБС / П.В. Стручков, А.В. Зубкова, Е.С. Короткова // Вестник аритмологии. - 2000. - № 17. - С. 66.
- 60.Суровцева, М.В. Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином / М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 6 (98). - С. 60-65.
- 61.Сыркин, Л.А. Инфаркт миокарда: монография / Л.А. Сыркин. - М.: МИА, 2003. - 466 с.
- 62.Сыркин, А.Л. Типы клинического течения острого периода инфаркта миокарда и их прогностическое значение / А.Л. Сыркин, И.М. Гельфанд, Б.И. Розенфельд // Кардиология. – 1986. – № 9. – С. 9–12.
- 63.Терещенко, С.Н. Возможность применения ивабрадина в комплексной терапии острого коронарного синдрома / С.Н. Терещенко, И.В. Косицина, А.В. Голубев // Кардиология. - 2008. - № 7. - С.10-13.
- 64.Царева, В.М. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.Ю. Хозяинова, М.С. Безалтынных, Т.В. Брук // Consilium Medicum. - 2009. - Т. 11. - № 5. - С. 82-84.
- 65.Хаютин, В.М. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 7. – С. 893-909.

66. Шальнова, С.А. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиология. - 2005. - № 10. - С. 45-50.
67. Шилов, А.М. Частота сердечных сокращений – цель в лечении ишемической болезни сердца в условиях первичного звена здравоохранения / А.М. Шилов, М.С. Дулаева // Consilium Medicum. - 2011. - Т. 13. - № 10. - С. 76-80.
68. Школьник, Е.Л. Перспективы применения ивабрадина в лечении больных с острым инфарктом миокарда / Е.Л. Школьник // Consilium Medicum. - 2011. - Т. 13, № 1. – С. 69-74.
69. Фрид, С.А. Клиническая оценка антиангинальной эффективности и безопасности ивабрадина у пожилых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / С.А. Фрид, Э.Г. Муталова, А.А. Садыкова // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12. - № 1. - С. 11-13.
70. Явелов, И.С. Опыт изучения variability ритма сердца при острых коронарных синдромах / И.С. Явелов, Ю.А. Зуйков, А.Д. Деев // Росс. кардиол. журн. - 1999. - № 1. - С. 3-10.
71. Ялымов, А.А. Диагностика и лечение синдрома слабости синусового узла / А.А. Ялымов, В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян // Русский медицинский журнал. – Режим доступа: http://rmj.ru/articles_8441.htm
72. Adamson, P.B. Unexpected interaction between beta-adrenergic blockade and heart rate variability before and after myocardial infarction. A longitudinal study in dogs of high and low risk for sudden death / P.B. Adamson, M.H. Huang, E. Vanoli // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 976-982.
73. Ambrose, J.A. Thrombosis in ischemic heart disease / J.A. Ambrose, M. Weinrauch // Arch. Intern. Med. - 1996. – Vol. 156, № 13. – P. 1382-94.

74. Andrews, T.C. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. ASIS (The Angina and Ischemia Study) / T.C. Andrews, N.T. Fenton, S.P. Glasser // *Circulation*. - 1993. – Vol. 88. – P. 92-100.
75. Antman, E.M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, M. Cohen, P.J. Bernink // *JAMA*. - 2000. – Vol. 284. – P. 835–842.
76. Antman, E.M. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: a roadmap for the future / E.M. Antman, M. Jessup // *JAMA*. - 2014. – Vol. 311, № 12. – P. 1195-6.
77. Bangalore, S. Late outcomes after carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: insights from a propensity-matched analysis of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / S. Bangalore, D.L. Bhatt, J. Röther // *Circulation*. - 2010. – Vol. 122, № 11. – P. 1091-100.
78. Bhatt, D.L. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – P. 1350—1357.
79. Becher, P.M. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and β -receptor blockade / P.M. Becher, D. Lindner, K. Miteva // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 949–57.
80. Beere, P.A. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis / P.A. Beere, S. Glagov, C.K. Zarins // *Science*. - 1984. – Vol. 226. – P. 180-182.
81. Benetos, A. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85 / A. Benetos, F. Thomas, K. Bean // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 284-5.

82. Boden, W.E. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo // *N. Eng. J. Med.* - 2007. - Vol. 356. - P. 1503–1516.
83. Borer, J.S. Antianginal and antiischemic effect of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial / J.S. Borer, K. Fox, P. Jaillon // *Circulation.* - 2003. – Vol. 107. – P. 817-823.
84. Boersma, E. News update on withdrawal of Kyoto Heart Study research paper / E. Boersma // *Eur. Heart J.* - 2013. – Vol. 34, № 19. – P. 1387.
85. Boersma, E. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators / E. Boersma, K.S. Pieper, E.W. Steyerberg // *Circulation.* - 2000. – Vol. 101. – P. 2557–2567.
86. Borer, J. Drug insight: If inhibitors as specific heart-rate-reducing agent / J. Borer // *Nat. Clin. Pract.* - 2004. – № 1. – P. 103-109.
87. Borer, J. Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina. A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial / J. Borer, K. Fox, P. Jaillon // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 817-23.
88. Bramah, N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate / N. Bramah // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.* – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 313-331.
89. Bucchi, A. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node If channels by ivabradin / A. Bucchi, M. Baruscotti, D. DiFrancesco // *J. Gen. Physiol.* - 2002. – Vol. 120. – P. 1-13.

90. Camm, A.J. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S 16257) in adult patient with normal electrophysiology / A.J. Camm, C.P. Lau // *Drug R&D*. - 2003. - № 4. – P. 83-89.
91. Casstelli, W.P. Sudden death: The view from Framingham / W.P. Casstelli, D. Levy, P.W.F. Wilson // *The Prevention of Sudden Death*. – N. Y., 1990. – P. 1–8.
92. Chen, Z.M. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z.M. Chen, H.C. Pan, Y.P. Chen // *Lancet*. - 2005. – № 366 (9497). – P. 1622-32.
93. Colin, P. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin, B. Ghaleh, X. Monnet // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2003. – Vol. 284, № 2. – P. H676-82.
94. Correia, L.C. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L.C. Correia, B.B. Andrade, V.M. Borges // *Clin. Chim. Acta*. – 2010. – Vol. 411, № 7–8. – P. 540–5.
95. Copie, X. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction / X. Copie, K. Hnatkova, A. Staunton // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. – Vol. 27. – P. 270-6.
96. Couvreur, N. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression / N. Couvreur, R. Tissier, S. Pons // *Eur. Heart J.* - 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 1529-37.

97. Cucherat, M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials / M. Cucherat // *Eur. Heart J.* - 2007. – Vol. 28. – P. 3012.
98. Davies, M.F. Plaque fissuring – the cause of myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina / M.F. Davies, A.C. Thomas // *Br. Heart J.* - 1985. – Vol. 53. – P. 363-373.
99. Damman, P. Short- and long-term prognostic value of the TIMIRisk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / P. Damman, P. Woudstra, W.J. Kuijt // *J. Interv. Cardiol.* – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 8–13.
100. Dawber, T.R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease / T.R. Dawber. - Cambridge: M.A. Harvard University Press, 1980. – P. 45—56.
101. Deedwania, P.C. The Council for Myocardial Ischemia and Infarction: advisory group reports on silent myocardial ischemia, heart rate control, and post-myocardial infarction management / P.C. Deedwania, J.S. Schroeder, W.E. Boden // *Am. J. Cardiol.* - 1992. – Vol. 70, № 16. – P. 39F-44F.
102. De Luca, G. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge / De G. Luca, H. Suryapranata, A.W. van't Hof // *Circulation.* - 2004. – Vol. 109. – P. 2737–2743.
103. Diaz, A. 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 // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 967-974.

104. DiFrancesco, D. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine. A new therapeutic in cardiovascular disease / D. DiFrancesco, J. Camm // *Drugs*. - 2004. – Vol. 16. – P. 1757-1765.
105. Disegni, E. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group / E. Disegni, U. Goldbourt // *J. Clin. Epidemiol.* - 1995. – Vol. 48. – P. 1197-1205.
106. Dyer, A. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago epidemiological studies / A. Dyer, V. Persky, J. Stamler // *Am. J. Epidemiol.* - 1980. - Vol. 112. - P. 136-149.
107. Falk, E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi / E. Falk // *Br. Heart J.* - 1983. – Vol. 50, № 2. – P. 127-34.
108. Filipiak, K.J. Prospective comparison of the 5 most popular risk scores in clinical use for unselected patients with acute coronary syndrome / K.J. Filipiak, L. Koltowski, M. Grabowski // *Circulation J.* - 2011. – Vol. 75. – P. 167–173.
109. Filipovský, J. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men / J. Filipovský, P. Ducimetière, M.E. Safar // *Hypertension*. - 1992. – Vol. 20, № 3. – P. 333-9.
110. Firoozan, S. Exercise training and the coronary collateral circulation: is its value underestimated in man? / S. Firoozan, J.C. Forfar // *Eur. Heart J.* - 1996. – Vol. 17, № 12. – P. 1791-5.
111. Fuster, V. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression / V. Fuster, J.J. Badimon, L. Badimon // *Circulation*. - 1992. - Vol. 86, № 6. – P. III1-11.

112. Fox, K.A. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry / K.A. Fox, F.A. Anderson, S.G. Goodman Jr. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2008. – № 5. – P. 580–589.
113. Fox, K. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, J.S. Borer, J. Camm // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 50. - P. 823-830.
114. Fox, K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, L. Ford, P.G. Steg // *Lancet.* - 2008. – Vol. 372. – P. 807-16.
115. Fox, K.A. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K.A. Fox, S.G. Goodman, F.A. Anderson Jr. // *Eur. Heart J.* - 2003. – Vol. 24, № 15. – P. 1414-24.
116. Fox, K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial / K. Fox, L. Ford, P.G. Steg // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 817-821.
117. Frink, R.J. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction / R.J. Frink, P.A. Rooney Jr., J.O. Trowbridge // *Br. Heart J.* - 1988. – Vol. 59, № 2. – P. 196-200.
118. Giannoglou, G.D. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathologic mechanisms / G.D. Giannoglou, Y.S. Chatzizisis, C. Zamboulis // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 126. – P. 302–312.
119. Gillum, R. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study / R. Gillum, D. Makus, J. Feldman // *Am. Heart J.* - 1991. – Vol. 121. – P. 172-7.

120. Gilman, M.B. The use of heart rates to monitor exercise intensity in relation to metabolic variables / M.B. Gilman, C.L. Wells // *Int. J. Sports Med.* - 1993. – Vol. 14, № 6. – P. 339-44.
121. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - P. 2375-2414.
122. Goldberg, R. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham study / R. Goldberg, M. Larson, D. Levy // *Arch. Intern. Med.* - 1996. – Vol. 156. – P. 505-9.
123. Gorlin, R. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes / R. Gorlin, V. Fuster, J.A. Ambrose // *Circulation.* - 1986. – Vol. 74, № 1. – P. 6-9.
124. Goodacre, S. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / S. Goodacre, P. Thokala, C. Carroll // *Health Technol. Assess.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 186–188.
125. Guth, B.D. Mechanism of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs / B.D. Guth, G. Heusch, R. Seitelberger // *Circ. Res.* - 1987. – Vol. 60, № 5. – P. 738-46.
126. Izawa, K. Impaired chronotropic response to exercise in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus / K. Izawa, K. Tanabe, K. Omiya // *Jpn Heart J.* - 2003. – Vol. 44, № 2. – P. 187-99.
127. Joannides, R. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise / R. Joannides, N. Moore, M. Iacob // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2006. – Vol. 61, № 2. – P. 127-37.

128. Jose, A.D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man / A.D. Jose // *Cardiovasc. Res.* - 1970. – № 4. – P. 167-169.
129. Jouven, X. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J.P. Empana, P.J. Schwartz // *N. Engl. J. Med.* - 2005. – Vol. 352, № 19. – P. 1951-8.
130. Habib, G.B. Reappraisal of heart rate as a risk factor in the general population / G.B. Habib // *Eur. Heart J.* – 1999. – Suppl. H. – P. H2-H10.
131. Hamm, C.W. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC) / C.W. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall // *Eur. Heart J.* - 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.
132. Heart rate management / ed. A. Benetos. – Wolters Kluwer Health. 2007. – 88 p.
133. Hedbland, U.E. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness. Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS) / U.E. Hedbland, J. Wikstrand, L. Janson // *Circulation.* - 2001. – Vol. 10. – P. 721-726.
134. He, L.P. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies / L.P. He, X.Y. Tang, W.H. Ling // *Heart.* – 2010. – Vol. 96, № 5. – P. 339–46.
135. Heidland, U.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption / U.E. Heidland, B.E. Strauer // *Circulation.* - 2001. – Vol. 104. – P. 1477-1482.

136. Heusch, G. Pleotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction / G. Heusch // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 155. – P. 970–971.
137. Hillis, L.D. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-investigators / L.D. Hillis, S. Forman, E. Braunwald // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. – Vol. 16. – P. 313-315.
138. Hinderliter, A.L. Left ventricular mass index and diastolic filling. Relation to blood pressure and demographic variables in a healthy biracial sample / A.L. Hinderliter, K.C. Light, P.W. Willis 4th. // *Am. J. Hypertens.* - 1991. – № 4. – P. 579-85.
139. Hjalmarson, A. Heart rate and beta-adrenergic mechanisms in acute myocardial infarction / A. Hjalmarson // *Basic Res. Cardiol.* - 1990. – № 1. – P. 325-33.
140. Hjalmarson, A. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction / A. Hjalmarson, E.A. Gilpin, J. Kjekshus // *Am. J. Cardiol.* - 1990. – Vol. 65. – P. 547-553.
141. Kannel, W.B. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study / W.B. Kannel, C. Kannel, R.S. Paffenbarger // *Am. Heart J.* - 1987. – Vol. 113. – P. 1489-94.
142. Kannel, W.B. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study / W.B. Kannel, D. McGee, T. Gordon // *Am. J. Cardiol.* - 1976. – Vol. 38, № 1. – P. 46-51.
143. Kardos, A. Lipophilic versus hydrophilic beta(1) blockers and the cardiac sympatho-vagal balance during stress and daily activity in patients after acute myocardial infarction / A. Kardos, V. Long, J. Bryant // *Heart.* - 1998. – Vol. 79, № 2. – P. 153-60.

144. Kern, M.J. Determination of angiographic(TIMI grade) blood flow by intracoronary Doppler flow velocity during acute myocardial infarction / M.J. Kern, J.A. Moore, F.V. Aguirre // *Circulation*. - 1996. – Vol. 94. – P. 1545–1552.
145. Khalil, R. The use of risk scores for stratification of non-ST elevation acute coronary syndrome patients / R. Khalil, L. Han, C. Jing // *Experim. Clin. Cardiol.* - 2009. – Vol. 14. – P. 25–30.
146. Killip, T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a 2 year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // *Am. J. Cardiol.* – 1967. – № 20. – P. 457–464.
147. Kjekshus, J.K. According to MIAMI and ISIS-I trials, can a general recommendation be given for beta blockers in acute myocardial infarction? / J.K. Kjekshus // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1988. – Vol. 2, № 1. – P. 113-9.
148. Kristal-Boneh, E. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study) / E. Kristal-Boneh, H. Silber, G. Harari // *Eur. Heart J.* - 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 116-24.
149. Kolloch, R. Champion A Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VERapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST) / R. Kolloch, U.F. Legler // *Eur. Heart J.* - 2008. – Vol. 29, № 10. – P. 1327-34.
150. La Rovere, M.T. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators / M.T. La Rovere, J.T. Bigger Jr., F.I. Marcus // *Lancet*. - 1998. – № 351 (9101). – P. 478-84.

151. Lechat, P. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial / P. Lechat, J.S. Hulot, S. Escolano // *Circulation*. - 2001. – Vol. 103, № 10. – P. 1428-33.
152. Lee Park K. Beta-blocker Use in ST-segment Elevation Myocardial Infarction in the Reperfusion Era (GRACE) / K. Lee Park, R.J. Goldberg, F.A. Anderson // *Am. J. Med.* - 2014. – Vol. 18. – P. S0002-9343(14)00140-5.
153. Levine, H.J. Rest heart rate and life expectancy / H.J. Levine // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30. - P. 1140–1106.
154. Mosca, L. The importance of Identifying and Reducing Cardiovascular Risk Factors in Women / L. Mosca. – 2003. - URL: CME www.Medscape.com.
155. Loricchio, M.L. Heart rate variability coronary morphology and prognosis in unstable angina / M.L. Loricchio, A. Borghi, G. Rusticali // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16, Suppl. – P. 471.
156. Monnet, X. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning / X. Monnet, P. Colin, B. Ghaleh // *Eur. Heart J.* - 2004. – Vol. 25. – P. 579-586.
157. Morrow, D.A. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction an InTIME II substudy / D.A. Morrow, E.M. Antman, R.P. Giugliano // *Lancet*. - 2001. – Vol. 358. – P. 1571–1575.
158. Mortara, A. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure / A. Mortara, M.T. La Rovere, G.D. Pinna // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 1612-8.
159. Mulder, P. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic

- myocardial structure in congestive heart failure / P. Mulder, S. Barbie, A. Chagraoui // *Circulation*. - 2004. – Vol. 109. – P. 1674-9.
160. Nagatsu, M. Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction / M. Nagatsu, F.G. Spinale, M. Koide // *Circulation*. - 2000. – Vol. 101, № 6. – P. 653-9.
161. Palatini, P. Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity / P. Palatini // *J. Hypertens*. - 1999. – Vol. 17. – P. S3-S10.
162. Palatini, P. Heart rate: a strong predictor of mortality in subjects with coronary artery disease / P. Palatini // *Eur. Heart J*. - 2005. – Vol. 26. – P. 943-945.
163. Patel, S. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans / S. Patel, J. Breall, D. Diver // *Coron Artery Dis*. - 2000. – № 11. – P. 467-471.
164. Peel, A.A. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction / A.A. Peel, T. Semple, I. Wang // *Br. Heart. J*. – 1962. – Vol. 24, № 6. – P. 745–760.
165. Perski, A. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients / A. Perski, A. Hamsten, K. Lindvall // *Am. Heart J*. - 1988. – Vol. 116, № 5. – P. 1369-73.
166. Persky, A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relation to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age / A. Persky, G. Ojsson, C. Landou // *Am. Heart J*. - 1992. – Vol. 123. – P. 606-616.
167. Pepine, C.J. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in

- coronary artery disease patients with hypertension / C.J. Pepine, E. Handberg-Thurmond, P. Marks // *JACC*. – 1998. – Vol. 32. – P. 1228–37.
168. Pousset, F. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure / F. Pousset // *Am. J. Cardiol.* - 1996. – Vol. 77. – P. 612.
169. Purcell, Y. Selective and specific If inhibitor, new perspectives / Y. Purcell, K. Fox // *Medicographia*. – 2005. – Vol. 27. – P. 51—55.
170. Rehnqvist, N. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Agina Pectoris Study in Stockholm (APIS) / N. Rehnqvist, P. Hjemdahl, E. Billing // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 76–81
171. Ruzyllo, W. Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial / W. Ruzyllo, I. Ford, M. Tendera // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67. – P. 393-405.
172. Schwartz, P.J. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction / P.J. Schwartz // *Eur. Heart J.* - 1999. – № 1. – P. H33-H43.
173. Seccareccia, F. Project. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project / F. Seccareccia, F. Pannoizzo, F. Dima // *Am. J. Public Health*. - 2001. – Vol. 91, № 8. – P. 1258-63.
174. Shattock, M. Pure heart rate reduction: If channels from discovery to therapeutic target / M. Shattock, J. Camm // *Br. J. Cardiol.* - 2006. – Vol. 13. – P. 27-35.
175. Shaper, A.G. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men / A.G. Shaper, G. Wannamethee, P.W. Macfarlane // *Br. Heart J.* - 1993. – Vol. 70, № 1. – P. 49-55.

176. Schäfers, R.F. Influence of adrenoceptor and muscarinic receptor blockade on the cardiovascular effects of exogenous noradrenaline and of endogenous noradrenaline released by infused tyramine / R.F. Schäfers, U. Poller, K. Pönicke // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* - 1997. – Bd. 355, № 2. – S. 239-49.
177. Scirica, B.M. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial / B.M. Scirica, M.S. Sabatine, P. Jarolim // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 697–705.
178. Shell, W.E. Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog / W.E. Shell, B.E. Sobel // *Am. J. Cardiol.* - 1973. – Vol. 31, № 4. – P. 474-9.
179. Singh, B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate / B.N. Singh // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.* - 2001. - Vol. 6. - P. 313–331.
180. Skantse, Y.D. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta 1-adrenoreceptor activation / Y.D. Skantse, J.R. Kaplan, K. Pettersson // *Atherosclerosis.* - 1998. – Vol. 136. – P. 153-161.
181. Smith, S.M. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension / S.M. Smith, Y. Gong, E. Handberg // *J. Hypertens.* - 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 635-43.
182. Speranza, L. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease / L. Speranza, S. Franceschelli, G. Riccioni // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 4924–35.
183. Strawn, W.B. Endothelial Dysfunction in response to psychosocial stress in monkey / W.B. Strawn, G. Bondjers, J.R. Kaplan // *Circ. Res.* - 1991. – Vol. 68. – P. 1270-1279.

184. Tardif, J.C. Efficacy of ivabradine, a new selective if inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina / J.C. Tardif, I. Ford, M. Tendera // *Eur. Heart J.* - 2005. – Vol. 26. – P. 2529-2536.
185. Tardif, J.C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine / J.C. Tardif, C. Berry // *Eur. Heart J.* - 2006. – № 8. – P. D24-D29.
186. Targoński, R. The effect of an evening dose of a long-acting beta-blocker on the autonomic tone in patients with congestive heart failure / R. Targoński, J. Sadowski // *Kardiol. Pol.* - 2009. – Vol. 67, № 9. – P. 963-70.
187. Tendera, M. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris / M. Tendera, J.S. Borer, J.C. Tardif // *Cardiology.* - 2009. - Vol. 114, № 2. - P. 116-125.
188. Thadani, U. Selection of optimal therapy for chronic stable angina / U. Thadani // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* - 2006. - Vol. 8, № 1. - P. 23–35.
189. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // *Eur Heart J.* - 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
190. Thollon, C. Electrophysiological effect of S 16257, a novel sinoatrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparation: comparison with UL-FS49 / C. Thollon, C. Cambarrat, J. Vian // *Br. J. Pharmacol.* - 1994. – Vol. 112. – P. 37-42.
191. Ulu, N. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure / N. Ulu, R.H. Henning, M. Goris // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 9–17.

192. Vasan, R.S. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, A. Beiser, S. Seshadri // JAMA. – 2002. – Vol. 287 – P. 1003-1010.
193. Vilaine, J.P. Anti-ischemic effects of ivabradin , a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs / J.P. Vilaine, J.P. Bidouard, L. Lesage // J. Cardiovascular. Pharmacol. - 2003. – Vol. 42. – P. 688-696.
194. Wennerblom, B. Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris / B. Wennerblom, L. Lurje, S. Westberg // Cardiology. - 1998. – Vol. 89, № 2. – P. 87-93.
195. Wilhelmsen, L. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial / L. Wilhelmsen, G. Berglund, D. Elmfeldt // J. Hypertens. - 1987. – Vol. 5, № 5. – P. 561-72.
196. Wikstrand, J. 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. Intern Med. - 2014. – Vol. 275, № 2. – P. 134-43.
197. Wilhelmsen, L. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden / L. Wilhelmsen, G. Berglund, D. Elmfeldt // Eur. Heart J. - 1986. – № 7. – P. 279-88.
198. Willems, J.L. Early risk stratification using clinical findings in patients with acutemyocardial infarction / J.L. Willems, J. Pardaens, H. De Geest // Eur. Heart J. – 1984. – Vol. 5, № 2. – P. 130–9.
199. Winchester, D.E. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: New data from extended

follow-up of the International Verapamil/Trandolapril Study (INVEST) / D.E. Winchester, R.M. Cooper-Dehoff, Y. Gong // *Clin. Cardiol.* - 2013. – Vol. 36, № 8. – P. 442-446.

200. Yan, A.T. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry / A.T. Yan, R.T. Yan, T. Huynh // *Arch. Intern. Med.* - 2009. – Vol. 169. – P. 372–378.
201. Zagotta, W.N. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels / W.N. Zagotta, N.B. Olivier, K.D. Black // *Nature.* – 2003. – № 425. – P. 200-2