

Канорский С. Г., Борисенко Ю. В.
ГБОУ ВПО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

УРЕЖАЮЩАЯ РИТМ СЕРДЦА ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

DOI: 10.18087/рнфж.2015.6.2162 УДК 616.12-008.46-036-08:615.22

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СОХРАНЕННАЯ ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА, ИВАБРАДИН, БИСОПРОЛОЛ, ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г., Борисенко Ю. В. Урежающая ритм сердца терапия у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16 (6):373–378

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лечение больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ остается в значительной степени эмпирическим, так как до сих пор ни один из способов терапии не приводил к улучшению прогноза пациентов. **Цель.** Сравнить эффективность бисопролола и ивабрадина при длительном лечении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с сочетанием гипертонической болезни и ИБС. **Материалы и методы.** Проспективное рандомизированное исследование 104 пациентов с ХСН II ФК и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$. Оценка клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, уровня NT-проBNP в крови, параметров ЭхоКГ проведена исходно и через 12 месяцев терапии. **Результаты.** В отличие от бисопролола (n=51) ивабрадин (n=53) существенно повышал толерантность больных к физической нагрузке, качество жизни, снижал уровень NT-проBNP, улучшал ЭхоКГ показатели активного расслабления и податливости ЛЖ. **Заключение.** В сравнении с бисопрололом ивабрадин имеет преимущества при лечении больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Kanorsky S. G., Borisenko Yu. V.
State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,
“Kuban State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Sedina 4, Krasnodar 350063

HEART RATE SLOWING THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

KEYWORDS: HEART FAILURE, PRESERVED EJECTION FRACTION, IVABRADINE, BISOPROLOL, DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE

For citation: Kanorsky S. G., Borisenko Yu. V. Heart rate slowing therapy in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Russian Heart Failure Journal. 2015;16 (6):373–378

SUMMARY

Background. Management of patients with CHF with preserved LV EF remains largely empiric because so far none of therapies has resulted in improvement of the prognosis. **Aim.** To compare efficacy of bisoprolol and ivabradine for long-term treatment of CHF with preserved LV EF in patients with hypertension combined with IHD. **Materials and methods.** A prospective, randomized study on 104 patients with FC II CHF and LV EF $\geq 50\%$. Evaluation of clinical status, exercise tolerance, quality of life, blood level of NT-proBNP, and EchoCG parameters was performed at baseline and after 12 months of therapy. **Results.** As distinct from bisoprolol (n=51), ivabradine (n=53) considerably increased exercise tolerance and quality of life, decreased NT-proBNP, and improved EchoCG parameters of LV active relaxation and compliance. **Conclusion.** In comparison with bisoprolol, ivabradine has advantages in the treatment of CHF patients with preserved LV EF.

Широкое внедрение ЭхоКГ в клиническую практику выявило, что у многих больных ХСН имеется нормальная (в научной литературе используется термин «сохраненная») ФВ ЛЖ. В России синдром ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (значение показателя 50% и более) встречается примерно у 60% пациентов с симптомами ХСН [1]. Если госпитальная летальность выше при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, то тяжесть симптомов, заболеваемость и смертность на амбулаторном этапе лечения у больных ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ сопоставимы [2].

В рандомизированных клинических исследованиях у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ убедительно доказано снижение смертности при лечении иАПФ, блокаторами рецепторов к АП, β -АБ, антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Однако в единичных крупных исследованиях у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ применение препаратов этих же классов не улучшало прогноз [3–6].

Отсутствие убедительных доказательств снижения смертности при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с ХСН

и сохраненной ФВ ЛЖ отражено в текстах действующих российских [1], европейских [7] и американских [8] рекомендаций по лечению ХСН. В каждом из этих документов предлагается проводить лечение основного и сопутствующих заболеваний, применять терапию, улучшающую гемодинамические показатели, корригирующую симптомы. При этом подчеркивается возможность достижения клинического улучшения, но без влияния на смертность, что объясняет потребность в проведении новых хорошо организованных рандомизированных клинических исследований у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Целесообразное при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ урежение синусового ритма успешно достигается с помощью β -АБ. Однако недостатки дизайна единичных исследований пропранолола [9], карведилола [10] и небиволола [11] не позволяют сформулировать аргументированные выводы об их прогностическом влиянии при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Альтернативная β -АБ терапия ингибитором I_f -каналов ивабрадином согласно предварительным данным, полученным в краткосрочном исследовании (терапия продолжалась всего 7 дней), может оказаться результативной у данного контингента больных [12].

Цель настоящего исследования – сравнение эффективности бисопролола и ивабрадина при длительном лечении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 104 больных в возрасте от 53 до 70 лет с ХСН II–III ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца) и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни III стадии и ИБС со стенокардией напряжения I–II ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Критерии включения в исследование: АГ в анамнезе; ИБС со стенокардией не выше II ФК в анамнезе; одышка, утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке; ФВ ЛЖ 50% и более; синусовый ритм с частотой в покое 70 ударов в минуту и более; 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (с замедленной релаксацией); подписанное информированное согласие.

Наличие у пациентов диастолической дисфункции ЛЖ констатировали в соответствии с алгоритмом из консенсуса Европейского общества кардиологов [13] и с учетом рекомендаций Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации ЭхоКГ [14].

В исследование не включали больных с гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; кардиомиопатиями; перенесенными ОКС и/или инсультом; синдромом слабости синусового узла; фибрилляцией предсердий; атрио-вентрикулярной блокадой II–III степени;

вторичными АГ; ожирением (ИМТ более 30 кг/м²); заболеваниями органов дыхания с дыхательной недостаточностью; анемией (уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин); нарушениями функции печени и/или почек; СД, требовавшим инсулинотерапии; непереносимостью применявшихся в исследовании препаратов.

Получено одобрение локального Комитета по этике на проведение исследования.

Лечение АГ проводили, переводя пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин (Престанс, Servier, Франция), титруя дозу от 5/5 до 10/5, 5/10 и 10/10 мг 1 раз в сутки до достижения и поддержания офисного АД ниже 140/90 мм рт. ст. После рандомизации больные получали один из вариантов терапии, урежающей частоту синусового ритма: бисопролол (Конкор, Merck, Германия) с титрованием дозы от 1,25 до 10 мг 1 раз в сутки или ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция) – от 2,5 до 7,5 мг 2 раза в сутки до достижения ЧСС в покое 55–60 ударов в минуту.

Комплексное обследование больных проводилось исходно и через 12 мес подобраной терапии, кроме общеклинического исследования, включало: стандартную ЭКГ в 12 отведениях; 6-мин тест ходьбы; тредмил-тест в соответствии с модифицированным протоколом Bruce; оценку клинического состояния при ХСН (шкала ШОКС в модификации В.Ю. Мареева), оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника (MLHFQ); определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови (на анализаторе COBAS H 232, Roche Diagnostics GmbH, Германия), ЭхоКГ.

Эхокардиографию в М- и В-режиме, импульсно-волновую, в том числе тканевую, доплерографию выполняли по стандартным рекомендациям [14, 15] с использованием ультразвуковой системы Aloka Alpha 7 (Япония) и векторного датчика с частотой 2,5 МГц. Размер и объем ЛЖ определяли по методу Simpson. Рассчитывали объем левого предсердия, ФВ ЛЖ в автоматическом режиме с помощью интегрированного программного обеспечения, массу миокарда ЛЖ – по формуле R. В. Devereux.

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT). Показатели Е, А и DT оценивались из апикального доступа в проекции четырехкамерного сечения с помощью импульсно-волновой доплерографии, размещая контрольный объем между концами створок митрального клапана. Максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') определяли при помощи импульсно-

волновой тканевой доплерографии из апикального доступа, устанавливая контрольный объем на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Величину e' получали путем усреднения скоростей из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Значения отношения E/e' усредняли из 3 последовательных сердечных циклов.

В статистическую обработку включали только результаты обследования пациентов, полностью выполнивших протокол исследования, применяли пакет прикладных

программ «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc, США). Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова–Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по t-критерию Стьюдента, по качественным – с использованием критерия χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группы бисопролола или ивабрадина (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=51)	Ивабрадин (n=53)	p
Возраст, годы	64,1±7,3	63,7±8,0	0,971
Мужчины, n (%)	23 (45,1)	25 (47,2)	0,963
ИМТ, кг/м ²	26,8±3,7	27,4±4,1	0,914
Курение в настоящее время, n (%)	5 (9,8)	6 (11,3)	0,927
ХСН:			
• II ФК	48 (94,1)	50 (94,3)	0,895
• III ФК	3 (5,9)	3 (5,7)	0,708
ИБС:			
• стенокардия I ФК, n (%)	43 (84,3)	46 (86,8)	0,965
• стенокардия II ФК, n (%)	8 (15,7)	7 (13,2)	0,972
СД 2 типа, n (%)	14 (27,5)	15 (28,3)	0,891

Таблица 2. Динамика показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, качества жизни, NT-proBNP и ЭхоКГ на фоне терапии, включавшей бисопролол (M±SD)

Показатель	Исходно (n=51)	Через 12 месяцев (n=51)	p
ЧСС, ударов в минуту	72,8±9,0	59,3±6,6	<0,01
САД, мм рт. ст.	152,6±24,3	128,1±17,5	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	94,2±12,6	79,6±8,4	<0,01
Расстояние 6-мин. ходьбы, м	355,2±28,9	376,5±38,9	0,08
Толерантность к нагрузке, MET ед.	6,38±1,22	6,54±1,40	0,14
Клиническое состояние, баллы	1,3±0,3	1,1±0,2	0,03
Качество жизни, баллы	34,5±6,4	32,7±5,1	0,22
NT-proBNP, пг/мл	472,7±43,6	466,2±37,7	0,47
Передне-задний диаметр ЛП, см	4,20±0,29	4,14±0,26	0,58
Индекс объема ЛП, мл/м ²	39,5±8,8	38,4±8,5	0,69
КДР ЛЖ, см	5,37±0,28	5,21±0,24	0,25
ФВ ЛЖ, %	58,5±6,6	62,2±7,1	<0,01
ИММ ЛЖ, г/м ²	148,4±10,3	131,4±9,5	<0,01
E/A, ед.	0,68±0,20	0,73±0,23	0,10
IVRT, мс	104,5±9,2	98,5±8,4	0,26
DT, мс	233,9±18,6	228,5±15,6	0,54
e' , см/с	5,14±1,03	5,47±1,28	0,13
E/ e' , ед.	10,1±2,4	10,1±2,7	0,74

Здесь и в табл. 3: ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; ИММ – индекс массы миокарда.

Результаты

Характеристики пациентов, включенных в исследование и рандомизированных для запланированных способов терапии, представлены в таблице 1. Обследованные двух образовавшихся групп оказались хорошо сбалансированными по ряду показателей.

Изменения показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, биохимического исследования крови, качества жизни и ЭхоКГ в процессе длительной терапии, включавшей бисопролол или ивабрадин, представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

Наличие у обследованных диастолической дисфункции ЛЖ 1 типа подтверждалось величиной отношения E/A менее 0,8 (с учетом возраста), IVRT более 100 мс и DT более 200 мс, дилатацией левого предсердия. При этом отношение E/ e' не превышало 15, что позволяло констати-

Таблица 3. Динамика показателей гемодинамики, нагрузочных тестов, NT-proBNP, качества жизни, NT-proBNP и ЭхоКГ на фоне терапии, включавшей ивабрадин (M±SD)

Показатель	Исходно (n=53)	Через 12 месяцев (n=53)	p
ЧСС, ударов в минуту	73,6±8,4	58,7±6,9	<0,01
САД, мм рт. ст.	149,4±23,5	129,2±18,0	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	93,0±11,9	80,4±8,1	<0,01
Расстояние 6-мин. ходьбы, м	360,1±29,9	437,7±41,5	<0,01
Толерантность к нагрузке, MET ед.	6,47±1,32	7,22±1,51	0,02
Клиническое состояние, баллы	1,2±0,2	1,0±0,2	0,03
Качество жизни, баллы	33,7±6,4	28,3±4,5	<0,01
NT-proBNP, пг/мл	463,6±41,7	440,2±33,2	0,04
ЛП, см	4,13±0,25	3,92±0,23	0,07
Индекс объема ЛП, мл/м ²	39,1±8,9	36,4±7,5	0,03
КДР ЛЖ, см	5,20±0,22	5,03±0,19	0,19
ФВ ЛЖ, %	59,3±6,8	64,2±7,8	<0,01
ИММ ЛЖ, г/м ²	146,1±9,9	128,5±8,7	<0,01
E/A, ед.	0,67±0,21	0,89±0,24	<0,01
IVRT, мс	102,4±8,8	93,0±8,2	<0,01
DT, мс	230,6±17,6	217,2±15,0	0,04
e' , см/с	5,19±1,12	6,35±1,34	<0,01
E/ e' , ед.	9,8±2,2	8,8±2,1	0,02

ровать отсутствие явного повышения конечного диастолического давления в ЛЖ в покое, характерного для более тяжелого 2 типа диастолической дисфункции ЛЖ.

В обеих группах удавалось обеспечить желаемое урежение ЧСС, средняя доза бисопролола составляла $6,1 \pm 3,5$ мг/сут, ивабрадина – $13,8 \pm 5,7$ мг/сут. Для достижения целевого уровня АД в большинстве случаев применяли периндоприл/амлодипин в начальной дозе 5/5 мг/сут (64,7 и 56,6% случаев в группах бисопролола и ивабрадина соответственно; $p > 0,05$). Среднее расстояние, пройденное в тесте с 6-мин ходьбой, и толерантность к физической нагрузке существенно увеличивались только при лечении ивабрадином. Также только в группе ивабрадина повышалось качество жизни пациентов, снижались уровень NT-proBNP и индекс объема левого предсердия. В обеих группах при длительной терапии происходило увеличение ФВ ЛЖ и значительное уменьшение его гипертрофии. При этом важнейшие показатели диастолической функции ЛЖ улучшались только в группе ивабрадина.

Обсуждение

Такие вероятные причины одышки, как ожирение, заболевания органов дыхания, анемия, являлись критериями исключения, что в сочетании с отбором по результатам ЭхоКГ позволяло признать включенных в исследование пациентов селективной группой больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В проведенной работе участвовали больные с неадекватно леченной/нелеченной АГ, которая признается важнейшей причиной развития ХСН с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ [16]. В проекте I-PRESERVE у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне сочетания АГ с ИБС риск смерти от любой причины оказался примерно в 1,5, а внезапной смерти – в 2 раза выше, чем при отсутствии ИБС [17]. Это подтверждает актуальность включения в исследование именно такого контингента больных.

В последние годы публикуются работы, содержащие критику применения β -АБ у пациентов не только с АГ [18], но и с ИБС. По данным мета-анализа 26793 историй болезни, проведенного С. Andersson с соавт. [19], в отличие от больных, недавно перенесших ИМ, у пациентов без инфаркта в анамнезе β -АБ не снижали риск смерти и развития ИМ. Вторичный анализ результатов исследования CHARISMA показал, что у больных с клиническими проявлениями атеросклероза или факторами его риска β -АБ не уменьшают суммарную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти с тенденцией к повышению риска инсульта (3,5% против 1,5%; ОР 2,13 при 95% ДИ от 0,92 до 4,92; $p = 0,079$) [20].

Более того, обсуждается необходимость применения β -АБ после перенесенного ИМ. Так, в мета-анализе

60 исследований у 102 003 пациентов с ИМ установлено, что β -АБ снижали сердечно-сосудистую смертность и риск повторного ИМ только в «дореперфузионную эру». В современных условиях (реперфузионная терапия более чем в половине случаев, назначение статинов и аспирина) β -АБ не снижают смертность и уменьшают лишь краткосрочный (30-дневный) риск рецидива ИМ, увеличивая в этот период частоту кардиогенного шока и СН [21]. Авторы мета-анализа указывают на необходимость изменения рекомендаций в отношении применения β -АБ после ИМ.

Терапия ХСН со сниженной ФВ ЛЖ с применением β -АБ убедительно обоснована, но при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ результаты лечения разочаровывают. Суммарные данные двух рандомизированных контролируемых исследований β -АБ у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не выявили снижения общей смертности (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,67 до 1,32; $p = 0,72$) или госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,54 до 1,49; $p = 0,68$) [22]. В проекте OPTIMIZE-HF 6-летний прием β -АБ карведилола, метопролола сукцината или бисопролола пожилыми больными ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ не снижал смертность от всех причин (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,90 до 1,10; $p = 0,897$) и частоту повторных госпитализаций по поводу ХСН (ОР 1,17 при 95% ДИ от 1,03 до 1,34; $p = 0,014$) [23].

Терапия, урежающая сердечный ритм, рекомендована для лечения ХСН [1, 7, 8]. Недавно ивабрадин одобрен US Food and Drug Administration (FDA) по этому показанию [24]. В нескольких исследованиях β -АБ при ХСН получены противоречивые результаты их влияния на диастолическую функцию ЛЖ и толерантность к физической нагрузке пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [11, 25, 26]. Препараты этого класса одновременно со снижением ЧСС проявляли отрицательные инотропный и люситропный эффекты, они способны напрямую увеличивать жесткость кардиомиоцитов [27]. В сравнении с атенололом ивабрадин не оказывал отрицательного люситропного действия при аналогичных с β -АБ урежении ЧСС [28] и снижении потребности миокарда в кислороде, но без негативного влияния на сократимость ЛЖ [29, 30].

Ранее была показана сопоставимая антиангинальная и антиишемическая эффективность β -АБ (атенолола) и ивабрадина у больных стабильной ИБС [31]. В нашей работе ивабрадин (но не бисопролол) улучшал толерантность к нагрузке пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ в результате улучшения активного расслабления и податливости ЛЖ, на что указывала динамика ЭхоКГ показателей. Эти данные согласуются с результатами недавнего исследования с участием пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [32], в котором добавление

к лечению ивабрадина эффективнее бисопролола увеличивало среднее расстояние, пройденное в тесте 6-мин ходьбы, и в отличие от β -АБ улучшало диастолическую функцию ЛЖ.

Лечение больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ остается в значительной степени эмпирическим, проводится практически при отсутствии общепризнанных стандартов. Среди возможных причин отрицательных результатов крупных рандомизированных проектов лечения данной патологии рассматривают неполное понимание патофизиологии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, неоднородность популяции пациентов, неадекватность диагностических критериев, что приводило к набору в исследования людей без истинной ХСН [33].

Представляет интерес работа, в которой подробно изучены особенности сердец умерших, страдавших при жизни ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (n=124) в сравнении с сердцами умерших от несердечных причин сопоставимого возраста, без ХСН в анамнезе (n=104). Сердца больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ отличались выраженной гипертрофией миокарда, относительно большим атеросклеротическим поражением эпикардиальных коронарных артерий, коронарной микрососудистой rareфикацией и фиброзом миокарда, чем в контроле. Даже каждый отдельно взятый из этих факторов потенциально способствует диастолической дисфункции ЛЖ и снижению функционального резерва сердца, характерных для ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [34]. В этой связи

следует упомянуть способность ивабрадина оказывать положительное влияние на функцию коронарных коллатералей у пациентов со стабильной ИБС [35]. В экспериментальных исследованиях ивабрадин ускорял релаксацию миокарда путем повышения фосфорилирования фосфоламбана и последующего стимулирования кальциевой аденозинтрифосфатазы саркоплазматической сети, увеличивал податливость миокарда благодаря уменьшению экспрессии N2В изоформы тайтина и образования коллагена в миокарде, уменьшал артериальную жесткость и улучшал эндотелиальную функцию [36–38].

Два современных препарата (LCZ696 и ивабрадин) рассматриваются в качестве перспективных у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [39]. Первый из них в настоящее время изучается при данной патологии в крупном рандомизированном проекте PARAGON-HF, результаты которого планируется получить в 2019 году. Однако уже сегодня известна очевидная проблема лечения с помощью LCZ696 (Entresto, Novartis). Стоимость терапии одного пациента составляет 12,5 долларов США в сутки и примерно 4500 долларов в год.

Таким образом, лечение больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни и ИБС ивабрадином (но не бисопрололом) существенно повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов. В отличие от бисопролола ивабрадин улучшает ЭхоКГ показатели активного расслабления и податливости ЛЖ у данного контингента больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (7):379–472.
2. Ferrari R, Böhm M, Cleland JG, Paulis WJ, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. Eur J Heart Fail. 2015 Jul;17 (7):665–71.
3. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003 Sep 6;362 (9386):777–81.
4. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006 Oct;27 (19):2338–45.
5. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359 (23):2456–67.
6. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370 (15):1383–92.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012 Jul;33 (14):1787–847.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15;62 (16):e147–239.
9. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol. 1997 Jul 15;80 (2):207–9.
10. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). Eur J Heart Fail. 2004 Jun;6 (4):453–61.
11. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 9;53 (23):2150–8.
12. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of I_f-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 8;62 (15):1330–8.
13. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with

- normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28 (20):2539–50.
14. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22 (2):107–33.
 15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18 (12):1440–63.
 16. Kishi S, Teixeira-Tura G, Ning H, Venkatesh BA, Wu C, Almeida A et al. Cumulative Blood Pressure in Early Adulthood and Cardiac Dysfunction in Middle Age: The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 30;65 (25):2679–87.
 17. Badar AA, Perez-Moreno AC, Hawkins NM, Jhund PS, Brunton AP, Anand IS et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease and Angina: Analysis of the Irbesartan in Patients With Heart Failure and Preserved Systolic Function Trial. *Circ Heart Fail*. 2015 Jul;8 (4):717–24.
 18. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blache J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des*. 2009;15 (3):272–89.
 19. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD et al. β -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 22;64 (3):247–52.
 20. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Nov;7 (6):872–81.
 21. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014 Oct;127 (10):939–53.
 22. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015 Mar;20 (2):193–201.
 23. Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ, Aban IB, Kilgore ML, Love TE et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. *Int J Cardiol*. 2014 May 15;173 (3):393–401.
 24. Food and Drug Administration. FDA approves Corlanor to treat heart failure [press release]. April 15, 2015. Доступно на: <http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-corlanor-ivabradine-heart-failure-4201.html>.
 25. Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A, Ronaszeki A et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27 (5):562–8.
 26. Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb;14 (2):219–25.
 27. Hamdani N, Paulus WJ, van Heerebeek L, Borbely A, Boontje NM, Zuidwijk MJ et al. Distinct myocardial effects of beta-blocker therapy in heart failure with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2009 Aug;30 (15):1863–72.
 28. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Monnet X, Slama M, Giudicelli JF, Berdeaux A. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Feb;282 (2):H672–9.
 29. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Feb;284 (2):H676–82.
 30. Joannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, Thuillez C. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;61 (2):127–37.
 31. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26 (23):2529–36.
 32. Marazia S, Urso L, Contini M, Pano M, Zaccaria S, Lenti V et al. The role of ivabradine in cardiac rehabilitation in patients with recent coronary artery bypass graft. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 Nov;20 (6):547–53.
 33. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35 (40):2797–815.
 34. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Feb 10;131 (6):550–9.
 35. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, Khattab A et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart*. 2014 Jan;100 (2):160–6.
 36. Reil JC, Hohl M, Reil GH, Granzier HL, Kratz MT, Kazakov A et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34 (36):2839–49.
 37. Busseuil D, Shi Y, Mecteau M, Brand G, Gillis MA, Thorin E, Asselin C et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology*. 2010;117 (3):234–42.
 38. Maczewski M, Mackiewicz U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca²⁺ handling in the post-infarction rat heart. *Cardiovasc Res*. 2008 Jul 1;79 (1):42–51.
 39. Estep JD. Chronic heart failure: what does the horizon look like? *Curr Opin Cardiol*. 2015 Jul;30 (4):344–53.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 16/08/2015