

Адамян К. Г., Тумасян Л. Р., Чилингарян А. Л.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИВАБРАДИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Научно-исследовательский институт кардиологии,
отделение сердечной недостаточности,
г. Ереван, Армения*

Adamyan K. G., Tumasyan L. R., Chilingaryan A. L.

EFFICACY OF IVABRADINE THERAPY ON RIGHT HEART PARAMETERS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SEVERE SYSTOLIC CHRONIC HEART FAILURE

*Institute of Cardiology,
Yerevan, Armenia*

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ивабрадина (в дозе до 15 мг в день) на прогноз, функциональные параметры правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП), уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП), NT-проМНУП и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) у больных с тяжелой систолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 76 больных (возраст $57,4 \pm 0,4$ лет) с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) ишемического и неишемического генеза и ХСН III-IV функционального классов по классификации NYHA были рандомизированно распределены в группу А, $n=38$, не получавшую ивабрадин, и группу В, $n=38$, получавшую ивабрадин в дозе до 15 мг в дополнение к ингибиторам АПФ, диуретикам, бета-блокаторам и при необходи-

SUMMARY

The aim of study was to assess the efficacy of ivabradine (I, up to 15 mg) therapy on prognosis, right ventricular (RV) and atrial (RA) functional parameters, BNP, NT-pro-BNP and high sensitivity C reactive protein (CRP) levels in patients (pts) with III-IV NYHA FC systolic CHF.

Methods. 76 pts with DCM (age 57.4) were randomly assigned to groups A ($n=38$, non receiving ivabradine, I) and group B ($n=38$, receiving I, 15 mg) in addition to ACEIs, diuretics, beta-blockers and digoxin. 1-, 2- and 3-year mortality were 34.2, 39.5 and 50% in group A and 21.1, 28.9 and 39.5% in group B. Survival analysis revealed lower probability of 1-year, 2-year and 3-year mortality (RR reduction at 38.3, 26.8 and 21%) in pts, treated with I ($p<0.05$) compared to group A. Combined use of I and beta-blockers has resulted to significant improvement of symptoms and right heart functional parameters, decrease of BNP, NT-pro-BNP and CRP levels after

мости дигоксину, и изучены в течение в среднем 37±0,7 месяцев.

Результаты. Анализ выживаемости выявил достоверно более низкую одно-, 2-х и 3-хлетнюю смертность больных, получавших вместе с бета-блокаторами ивабрадин, по сравнению с больными, леченными только бета-блокаторами (снижение относительного риска [ОР] на 38,3; 26,8 и 21%, соответственно, $p<0,05$). Комбинированный прием бета-блокаторов и ивабрадина у этих больных результировался достоверным улучшением клинической симптоматики ХСН, структурно-функциональных параметров ПЖ и ПП, снижением уровней МНУП, NT-про-МНУП и СРБ уже через 3 месяца с дальнейшим достоверным улучшением к 6-му, 12-му, 24-му и 36-му месяцам терапии.

Выводы. 1) Снижение уровней МНУП, NT-проМНУП $\geq 50\%$, СРБ $\geq 40\%$, ЧСС $\geq 25\%$ и повышение ФВ ПЖ, а также соотношения Е/А транстрикуспидального диастолического потока (ТТДП) $\geq 25\%$, систолической экскурсии правой атриовентрикулярной плоскости (СЭПАВП) $\geq 50\%$ и функционального индекса ПП (ФИПП) $\geq 60\%$ через год лечения позволяет выявить больных со снижением риска СС осложнений. 2) Прогностическое улучшение, ассоциирующееся применением ивабрадина, связано с улучшением функциональных параметров правого сердца, нейрогуморального и воспалительного статуса, а также снижением ЧСС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, правый желудочек, правое предсердие, прогноз, мозговой натрийуретический пептид, NT-про-мозговой натрийуретический пептид, высокочувствительный С-реактивный белок, ивабрадин.

3 months of therapy with further improvement to 6, 12, 24 and 36 months.

Conclusions. 1) Decrease of BNP, NT-pro-BNP $\geq 50\%$, hsCRP $\geq 40\%$ and HR $\geq 40\%$ and increase of RV EF and E/A at $\geq 25\%$, TAPSE $\geq 50\%$ and RA functional index $\geq 60\%$ after 1 year identified pts with cardiac events reduction. 2) Prognostic benefit, associated with I use, seems to be related to improvement of right heart parameters, neurohormonal and inflammation status and HR reduction.

Key words: chronic heart failure, right ventricle, right atrium, prognosis, BNP, NT-proBNP, high sensitivity C reactive protein, ivabradine.

Контактная информация:	
Адамян Карлен Григорьевич	НИИ кардиологии, руководитель базовой темы и научный руководитель отделения острого инфаркта миокарда НИИ кардиологии, тел.: 8-10-37410-28-88-69
Тумасян Лиана Размиковна	НИИ кардиологии, руководитель отделения сердечной недостаточности и ученый секретарь НИИ кардиологии, тел.: 8-10-37491-20-58-67
Чилингарян Арам Левонович	НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отделения острого инфаркта миокарда НИИ кардиологии, тел.: 8-10-37491-40-72-83
Ответственный за контакты с редакцией: Тумасян Лиана Размиковна	0044, Республика Армения, г. Ереван, ул. П. Севака 5, НИИ кардиологии, lianatumasyan@netsys.am, тел.: 8-10-37491-20-58-67, 8-10-37493-20-58-67, 8-10-37410-28-85-79.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно, что увеличение ЧСС ассоциируется с повышением общей и сердечно-сосудистой (СС) смертности в широкой популяции больных [1]. Это связано с тем, что повышение ЧСС приводит к увеличению механической нагрузки на стенки ЛЖ и ПЖ с ухудшением и усугублением других прогностических факторов, в том числе маркеров эндотелиальной дисфункции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уровней МНУП, СРБ и других маркеров воспаления [2,3]. В свою очередь эти же факторы могут способствовать увеличению ЧСС, вызывая порочный круг, ухудшающий течение ХСН. Именно поэтому разрыв этой порочной цепи, связанной с повышением ЧСС, может привести к улучшению прогноза больных, что было показано в исследованиях по применению бета-адреноблокаторов у больных с ХСН, а многовариантный анализ исследования CIBIS II выявил, что наилучшая свободная от госпитализации выживаемость выявлена у больных с наибольшим урежением ЧСС [4,5]. Поскольку повышение доз бета-блокаторов не всегда результируется желаемым снижением ЧСС, а ассоциируется с увеличением частоты нежелательных эффектов, в последние годы был разработан и внедрен новый препарат, ивабрадин (прокоролан, кораксан, Servier, Франция), действующий преимущественно на ЧСС, и, в отличие от традиционных снижающих ЧСС препаратов, в том числе, бета-блокаторов и антагонистов кальция, являющийся селективным ингибитором миокардиальных пейсмейкерных потоков и не характеризующийся негативным инотропным действием.

Целью представленного исследования являлась оценка влияния комбинированного применения бета-блокаторов и ивабрадина на прогноз, структурно-функциональные параметры ПЖ и ЛП, уровни МНУП и СРБ, а также качество жизни больных с выражено сниженной систолической функцией ЛЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

76 больных с ДКМП были рандомизированно распределены в группу А (n=38, не получавшую ивабрадин) и группу В (n=38, получавшую ивабрадин в дозе до 15 мг) в дополнение к ИАПФ, диуретикам, бета-блокаторам и при необходимости дигоксину, и изучены в течение в среднем $37 \pm 0,7$ месяцев.

Эхокардиографическое исследование выполнялись в М и В режимах на эхокардиогра-

фе «Hewlett-Packard Sonos-2000», США, у всех больных при поступлении в стационар, а также через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев наблюдения. Иммунологический статус больных изучался в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии при поступлении в стационар через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев исследования. Уровни высокочувствительного СРБ определялись методом ELISA. Определение плазменного уровня МНУП проводилось в дуплетах с применением коммерческого набора (Bayer, ADVIA Centaur), а определение уровня NT-про-МНУП осуществлялось с применением высокочувствительного и специфического электролюминисцентного метода иммунного анализа (Elecys proBNP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Толерантность к нагрузкам определялась с использованием пробы с 6-минутной ходьбой (субмаксимального нагрузочного теста), предложенной Guyat GH et al. в 1985 году [6]. Тест с 6-минутной ходьбой проводился у всех больных, поступивших в отделение после стабилизации состояния, а также через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев последующего наблюдения. Клинический статус больных с ХСН оценивался с помощью шкалы симптомов сердечной недостаточности (ШСН), предложенной Lechat P. и соавт. в 1996 году [7]. Оценка степени и классификация застоя (ОСЗ) проводилась в соответствии с согласованным решением экспертов комитета по острой СН ассоциации СН Европейского общества кардиологов [8].

Определение структурно-функциональных параметров камер сердца проводилось в соответствии с рекомендациями Европейского и Американского общества эхокардиографистов [9,10]. Определялись ФВ ПЖ, СЭПАВП, фракционное укорочение (ФУ) выносящего тракта (ВТ) ПЖ, изменение фракционной площади приносящего тракта ПЖ (ИФП ПТ). Масса миокарда правого желудочка (ММПЖ) вычислялась по формуле, предложенной Joaze et al. $ММПЖ = 5,84 \times (\text{площадь ПЖ в апикальной 4-х камерной позиции сердца}) \times (\text{толщина свободной стенки ПЖ}) + 1$ [11]. Вычислялись максимальная скорость раннего (ЕПЖ), позднего (АПЖ) ТТДП, VTl волн А и Е, их соотношение (Е/АПЖ), время замедления (ВЗ) и время ускорения (ВУ) раннего и позднего кровотока, время изоволюмической релаксации (ВИР) ПЖ, а также общее время наполнения (ОВН) ТТДП. Определялись также время предъизгнания ПЖ (ВПИ ПЖ) от начала комплекса QRS до начала систолического кровотока, время достижения максимального кровотока (ВДМК), время изгнания (ВИ) от начала до конца систолического кровотока и общая продолжительность кровотока (ОПК) в ВТ ПЖ, ВУ

кровотока в ЛА, время изоволюмического сокращения (ВИСПЖ). Оценивался индекс миокардиальной производительности (ИМП) ПЖ, или так называемый индекс Te_i , вычисляемый как соотношение между общим изоволюмическим временем ПЖ (сумма изоволюмического сокращения и изоволюмического расслабления) и времени изгнания (ВИ) в ЛА: $ИМП = (ВИС + ВИР) / ВИ$ [12].

Регистрировался кровоток в печеночных венах (ПВ) с измерением максимальных скоростей и временных интервалов систолического (S), диастолического (D) и обратного предсердного (Ar) транспеченочного кровотоков. Оценивались длительность систолического (Sdur), диастолического (Ddur), а также длительность обратного предсердного (Ardur) кровотоков, различия в длительности обратного предсердного кровотока в ПВ и кровотока в систолу предсердий (Ar-A), а также соотношение S/D и S/D фракция, определяемая как отношение S к сумме S+D. Измерялись также VTI волн S и D, систолический вклад (СВПВ) оценивался как процентное соотношение VTIS к общему систоло-диастолическому временному интегралу (VTIS+VTID), а S/D фракция – как соотношение максимальной скорости волны S к сумме максимальных скоростей S и D. Учитывая связанную с фазами дыхания изменчивость доплер-ЭхоКГ параметров правых отделов сердца, регистрация ЭхоКГ данных проводилась в конце выдоха [13].

Оценивались КДР, КСРПП, максимальный (V_{maxPP}) и минимальный объемы ПП (V_{minPP}), объем ПП (V_{pPP}) в начале систолы предсердий, кинетическая энергия ПП (КЭПП), активная фракция опорожнения ПП (ФОактПП). VTI волны A вычислялся планиметрически, а фракция предсердного сокращения (ФПС) оценивалась как соотношение VTI волны A к общему VTI волны ТТДП. КЭ ПП определялась по формуле $КЭ = 1/2 \times УО \times ПП \times 1,06 \times A^2$, где A – скорость ТТДП в систолу предсердий, УО – ударный объем ПП, рассчитанный по формуле $УО = V_p - V_{min}$. ФОакт определялась по уравнению $ФОакт = (V_p - V_{min}) / V_p$. Однако, поскольку все перечисленные параметры могут быть применены только у больных с синусовым ритмом для оценки функции предсердий у больных с ФП использовался функциональный индекс ПП (ФИПП), с помощью которого представляется возможным комплексно оценить СВ, резервную функцию и размеры ПП, и вычисляемый по формуле: $ФИПП = ФВ \times ПП \times VT \times ПЖ \times VTI / индекс КСО \times ПП$, где (ФВ ЛП = (КСД ЛП / КДД ЛП) / КСД ЛП $\times 100$, VT ЛЖ VTI – интеграл линейной скорости кровотока через VT ПЖ в см, а индекс КСО ПП – максимальный размер ПП, определенный в систолу же-

лудочков по отношению к площади поверхности тела ($мл/м^2$).

Исследование проводилось на основе рандомизированных открытых неконтролируемых протоколов с параллельными группами. Определялись среднее и ошибка средней. Для оценки различий между группами для парных и непарных величин применялся t-критерий (тест) парных выработок. Оценивались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel 2007 и SPSS 16.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Однолетняя смертность, частота госпитализации и комбинированная конечная точка смертности и госпитализации составили, соответственно, 34,2; 55,3 и 89,5% в группе А и 21,1; 31,6 и 52,6% в группе В. Анализ свободной от осложнений выживаемости выявил достоверно более низкую смертность (снижение ОР на 38,3%), частоту госпитализации (снижение ОР на 42,9%) и комбинированную конечную точку смертности и госпитализации (снижение ОР на 41,2%) в группе больных, принимавших вместе с бета-блокаторами ивабрадин ($p < 0,05$), по сравнению с больными, не получавшими данный препарат. 2-х и 3-х летняя смертность составили 39,5 и 50% в группе А и 28,9 и 39,5% в группе В. Анализ выживаемости выявил достоверно более низкую 2-х и 3-х летнюю смертность больных, получавших вместе с бета-блокаторами ивабрадин, по сравнению с больными, леченными только бета-блокаторами (снижение ОР на 26,8 и 21%, соответственно, $p < 0,05$). Комбинированный прием бета-блокаторов и ивабрадина у больных с ДКМП результировался достоверным улучшением структурно-функциональных параметров ПЖ и ПП, клинической симптоматики ХСН, снижением уровней МНУП, NT-проМНУП и СРБ уже через 3 месяца с дальнейшим достоверным улучшением к 6-му, 12-му, 24-му и 36-му месяцам терапии.

Таким образом, у больных с ХСН с выражено сниженной систолической функцией ЛЖ комбинированное применение ивабрадина с бета-блокаторами, приводящее к существенно снижению ЧСС, ассоциировалось не только с достоверным снижением давления в ЛА, улучшением кровотока в VT ПЖ, параметров диастолической и систолической функции ПЖ, структурно-функциональных показателей ПП, но и уровней МНУП, NT-про-МНУП и высокочувствительного

Таблица
Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца у больных с выражено сниженной ФВ ЛЖ под влиянием ивабрадина

Параметр	Исходно (n=38)	3 месяца (n=36)	6 месяцев (n=34)	12 месяцев (n=30)	24 месяцев (n=27)	36 месяцев (n=23)
ЧСС	88±4,3	76±3,2 P<0,05	74±3 P<0,02	69±2,7 P<0,01	67,4±4,6 P<0,002	65,3±4,3 P<0,001
ММПЖ	47,9±3,2	38,7±2,4 P<0,05	37,1±2,2 P<0,02	35,2±2,3 P<0,01	33,6±2,7 P<0,01	31,9±3,0 P<0,002
ФВ ПЖ (%)	28,6±2,1	35,9±2,7 P<0,05	37,8±2,9 P<0,02	39,5±3,1 P<0,01	42,3±4,1 P<0,01	46,2±4,3 P<0,002
ИФП ПТ ПЖ	33,9±2,3	41,6±2,8 P<0,05	43,5±3 P<0,02	45,2±3,1 P<0,01	47,8±3,7 P<0,01	54,1±4,6 P<0,002
СЭПАВП	14,1±1,6	19,9±2,0 P<0,05	20,8±2,1 P<0,02	22,5±2,3 p<0,01	24,1±2,5 p<0,01	27,7±3,2 p<0,002
ИМП	0,57±0,03	0,45±0,05 P<0,05	0,42±0,05 P<0,02	0,41±0,04 P<0,01	0,37±0,06 P<0,01	0,32±0,06 P<0,002
Е/А	0,73±0,03	0,84±0,04 P<0,05	0,88±0,05 P<0,02	0,93±0,06 P<0,01	0,95±0,07 P<0,01	0,97±0,06 P<0,002
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	132±5,3	148±5,7 P<0,05	155±7,2 P<0,02	161±7,7 P<0,01	164,3±8,2 P<0,01	168,1±8,6 P<0,002
ОВН ТТДП (мсек)	316±14	363±18 P<0,05	382±21 P<0,02	393±23 P<0,01	386,1±19,8 P<0,01	399,4±18,5 P<0,002
ВИ (мсек)	325±6,1	345±7,1 P<0,05	351±8,5 P<0,02	363±10,8 P<0,01	370,1±12,2 P<0,01	380,5±14,5 P<0,002
ВП ЛА	113±5,1	97±5,4 P<0,05	94±5,2 P<0,02	92±4,3 P<0,01	90,7±4,3 P<0,01	89,2±4,1 P<0,002
ФИП ПП	18±1,8	26,5±3,2 P<0,05	28,4±3,6 P<0,02	31,6±3,9 P<0,01	33,9±4,1 P<0,002	36,8±4,8 P<0,002
ФИПП	0,2±0,03	0,33±0,05 P<0,05	0,36±0,06 P<0,02	0,44±0,07 P<0,01	0,5±0,08 P<0,002	0,54±0,08 P<0,001
ФПК	43,7±4,3	60±5,5 P<0,05	62,5±6,5 P<0,02	65,9±6,6 P<0,01	68,2±7,0 P<0,01	71,9±6,8 P<0,002
МНУП	661±79	438±63 P<0,05	412±59 P<0,02	392±43 P<0,01	349,1±36,2 P<0,002	327,3±40,1 P<0,001
NT-проМНУП	3448±365	2530±205 P<0,05	2332±181 P<0,02	2123±140 P<0,001	2012,5±116,4 P<0,001	1896,4±110,5 P<0,001
СРБ	32±3,4	21,8±2,7 P<0,05	20,9±2,5 P<0,02	19,8±2,3 P<0,01	17,6±2,1 P<0,002	16,4±1,6 P<0,001
ДШХ	265±9,3	304±15,9 P<0,05	312±16 P<0,02	318±16,3 P<0,01	349,2±17,2 P<0,001	366,5±20,3 P<0,001
ШССН	9,7±0,9	7,3±0,5 P<0,05	7,1±0,4 P<0,02	6,8±0,4 P<0,01	5,6±0,6 P<0,002	5,4±0,6 P<0,001
ОСЗ	18,1±1,2	14,0±1,5 P<0,05	13,4±1,4 P<0,02	12,6±1,4 P<0,01	12,2±1,2 P<0,002	11,8±1,1 P<0,001

СРБ. Однолетняя терапия ивабрадином результативна снижением уровней МНУП и СРБ более, чем на 50 и 40% у достаточного числа больных (82 и 77%), чем и может быть в определенной степени объяснено такое благотворное влияние ивабрадина в плане снижения смертности соответ-

ствующих больных. При этом снижение уровней МНУП и СРБ ≥ 50 и 40%, соответственно, и ЧСС $\geq 25\%$ от исходного ассоциировалось с достоверным ($p<0,01$) улучшением прогноза больных в отличие от снижения уровня биомаркеров на < 30 и 20% [ОР 0,35 (95% ДИ 0,30-0,41)] и ЧСС $< 15\%$ от

исходного [(ОР 0,32 (95% ДИ 0,27-0,35)]. Такое благотворное влияние ивабрадина ассоциировалось с достоверным улучшением ШС, ОСЗ ХСН и ДШХ [14]. Таким образом, подключение ивабрадина к стандартной терапии ХСН ассоциировалось с достоверным улучшением клинической симптоматики, структурно-функциональных параметров правых отделов сердца, уменьшением нейрогономональной активации, в том числе снижением уровней МНУП, СРБ, и повышением выживаемости больных с выражено сниженной систолической функцией ЛЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное в нашем исследовании улучшение структурно-функциональных параметров правых отделов сердца в определенной мере соответствует результатам экспериментальных исследований, в которых длительное применение ивабрадина ассоциировалось с улучшением глобальной функции ЛЖ и снижением аккумуляции коллагена у крыс с ХСН [15,16]. При этом влияние ивабрадина на смертность больных в определенной мере можно объяснить значительным урежением ЧСС. Так, снижение ЧСС $\geq 25\%$ в нашем исследовании имело место более чем у 50% больных и ассоциировалось с достоверным повышением ФВ ЛЖ и ПЖ, СЭЛАВП и СЭПАВП, что можно объяснить прямым механическим воздействием закона Франка-Старлинга, связанным с вызванным урежением ЧСС увеличением КДО [17]. В проведенном нами ранее исследовании показано, что повышенная во время лечения ЧСС оставалась строгим предиктором смертности: увеличение ЧСС на 10 уд./мин. ассоциировалось с 16% повышением скорректированного риска СС смертности (95% ДИ: 6–27%). При этом ЧСС ≥ 80 уд./мин. на фоне лечения ассоциировалась с 55% увеличением риска скорректированной СС смертности (95% ДИ: 16–105%). Таким образом, повышенная во время лечения ЧСС является предиктором большей вероятности последующей СС смертности независимо от назначенного лечения, исходной ФВ ЛЖ, уровней МНУП и СРБ [18]. Аналогично, в исследовании BEAUTIFUL наибольшая благотворность ивабрадина у больных со стабильной стенокардией напряжения показана в подгруппе больных с исходной ЧСС > 70 уд./мин. [19].

Однако выявленное в нашем исследовании улучшение прогноза больных и функциональных параметров правых отделов сердца у больных с ДКМП при комбинированном применении ивабрадина и бета-блокаторов нельзя объяс-

нить лишь снижением ЧСС. Благотворность ивабрадина у больных с ХСН скорее всего связана с воздействием на кардиомиоциты желудочков и предсердий, вследствие предохранения миокарда благодаря длительной адаптации связывания кальция в связи с повышением экспрессии FKBP12/12,6, недостаток которого, как известно, является потенциальным триггером дисфункции ЛЖ, ПЖ и ХСН, а длительное применение ивабрадина в конечном счете результируется значительным повышением сократительной способности миокарда [20–22]. Более того, выявлена способность ивабрадина уменьшать ремоделирование камер сердца [23–25], а также ослаблять миокардиальный фиброз и ремоделирование и увеличивать васкуляризацию миокарда [26]. Продemonстрированное в нашем исследовании благотворное влияние ивабрадина на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца, уровни МНУП и СРБ может быть объяснено также плеотропным воздействием ивабрадина, выявленном в исследовании Heusch G. et al., что дает основание рассматривать данный препарат не только как снижающий ЧСС, но и кардиопротективный и преобразующий сигналы [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999;1:H64–H69.
2. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363–370.
3. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, et al. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol* 2008;126:302–312.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
5. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
6. Guyatt GH, Sullivan MS, Thompson PJ, et al. The six-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132, No 8: 919–923.
7. Lechat P, Garnham SP, Desche P, Bounhoure J-P. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1996; 126, No3: 798–806.

8. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure* (2010) 12, 423–433.
9. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086–119.
10. Galderisi M, Henei M, D'hooge J, et al. on behalf of the European Association of Echocardiography. Recommendations of the European Association of Echocardiography. How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *European Journal of Echocardiography* (2011) 12, 339–353.
11. Joyce JJ, Denslow S, Kline CH, et al. Estimation of right ventricular free-wall mass using two-dimensional echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2001;22(4):306–14.)
12. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838–47.
13. Zoghbi WA, Habib GB, Quinones MA. Doppler assessment of right ventricular filling in a normal population. *Circulation* 1990;82:1316–24.
14. Tumasyan L.R., Adamyan K.G. Comparative efficacy of carvedilol and ivabradine in severe chronic heart failure of ischemic origin with baseline heart rate below and above 70 beat per minute. *European Heart Journal* 2009;Vol. 30, (Abstract Supplement): p. 427.
15. Dedkov EI, Zheng W, Christensen LP, Weiss RM, et al. Preservation of coronary reserve by ivabradine-induced reduction in heart rate in infarcted rats is associated with decrease in perivascular collagen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H590–H598.
16. Christensen LP, Zhang RL, Zheng W, et al. Postmyocardial infarction remodeling and coronary reserve: effects of ivabradine and beta blockade therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H322–H330.
17. Lucats L, Ghaleh B, Monnet X, et al. Conversion of postsystolic wall thickening into ejectional thickening by selective heart rate reduction during myocardial stunning. *Eur Heart J* 2007;28:872–879.
18. Tumasyan L.R., Adamyan K.G. Comparative efficacy of carvedilol and ivabradine in severe chronic heart failure of ischemic origin with baseline heart rate below and above 70 beat per minute. *European Heart Journal* 2009;Vol. 30, (Abstract Supplement): p. 427.
19. Fox K, Ford I, Steg Ph, et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *European Heart Journal* (2009) 30, 2337–2345.
20. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I (f) current and its inhibition by heart rate reducing agents. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1115–1122.
21. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P, et al. The properties of the pacemaker current I(F) in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:441–448.
22. Michels G, Brandt MC, Zagidullin N, Khan IF, et al. Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and human native If at physiological calcium concentrations. *Cardiovasc Res* 2008;78:466–475.
23. Tumasyan L.R., Adamyan K.G., Chilingaryan A.L. Efficacy of ivabradine therapy on right heart parameters and prognosis in patients with severe systolic chronic heart failure. *European Heart Journal* 2012; Vol 33. (Abstract Supplement), N88618.
24. 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;79:42–51.
25. Tumasyan L.R., Nargizyan A.B., Adamyan K.G. Independent and additive influence of carvedilol and ivabradine on long-term prognosis in patients with severe chronic heart failure of ischemic origin. *European Heart Journal* (2008), 29 (Abstract Supplement), p. 769.
26. Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta-blocker atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:216–228.
27. Heusch G. Pleiotropic action(s) of the bradycardic agent ivabradine: cardiovascular protection beyond heart rate reduction. *Br J Pharmacol* 2008;155:970–971.