

Пulse-урежающая терапия в лечении больных подагрой со стабильной ишемической болезнью сердца: фокус на ивабрадин

Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Мишко М. Ю., Караваева Т. М.

Цель. Изучить влияние ивабрадина и бисопролола на параметры кардиогемодинамики и особенности диастолического ремоделирования миокарда у больных подагрой и ишемической болезнью сердца, наличием артериальной гипертензии без систолической дисфункции левого желудочка.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное параллельное клиническое исследование 35 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания, в возрасте 41,4±3,3 лет, со стабильным течением стенокардии напряжения II-III функционального класса (ФК), артериальной гипертензией и синусовым ритмом без признаков сердечной недостаточности. Все пациенты, включенные в исследование, были случайным образом разделены на две группы: в первую вошли 18 больных, которые получали бисопролол в дозе от 2,5 до 10 мг/сут., во вторую — 17 пациентов, принимавших бисопролол 2,5 мг/сут. с ивабрадином (Кораксан, Сервье, Франция) 5 мг 2 раза/сут. Коррекция терапии проводилась каждые 2 нед. до достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в 55-60 уд./мин и далее оставалась неизменной до 12 нед. терапии. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование электрокардиограммы, центрального аортального давления и ступенчатая велоэргометрия по 3 мин с мощностью 25, 50, 75 и 100 Вт.

Результаты. На фоне терапии бисопрололом и при добавлении ивабрадина, при сопоставимом снижении максимальных и минимальных среднесуточных величин ЧСС, отмечалось снижение параметров центрального систолического и диастолического артериального давления (АД). Пульсовое давление, в группе бисопролола увеличивалось на 17,7% (p=0,02), а при добавлении ивабрадина, напротив, уменьшалось на 7,0% (p=0,04). 12-недельная терапия бета-адреноблокаторами (β-АБ) и ивабрадином сопровождалась эффективным снижением скорости распространения пульсовой волны в обеих группах исследования (p<0,05). У всех больных подагрой при сохранении параметров систолической функции сердца отмечалось улучшение показателей диастолического ремоделирования левого желудочка на фоне лечения β-АБ и при использовании ивабрадина.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление ивабрадина к бисопрололу приводит к эффективному снижению ЧСС, улучшению параметров артериальной ригидности и увеличению толерантности к физической нагрузке. Назначение комбинированной терапии с ивабрадином сопровождается улучшением клинических исходов при использовании более низких доз β-АБ, что требует дальнейшего изучения и проведения двойного слепого контролируемого исследования.

Ключевые слова: подагра, стенокардия напряжения, бисопролол, диастолическая функция, ивабрадин, частота сердечных сокращений.

Отношения и деятельность. Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция).

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия.

Кушнаренко Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-0350-0698, Медведева Т. А.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0001-8410-5827, Мишко М. Ю. — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0003-3243-2951, Караваева Т. М. — с.н.с. лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биохимии, ORCID: 0000-0002-0487-6275.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): saidi-tma@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, вЧРБ — высокочувствительный сывороточный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевая кислота, ПД — пульсовое давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЦДАД — центральное диастолическое артериальное давление, ЦПД — пульсовое аортальное давление, ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Рукопись получена 24.06.2020

Рецензия получена 06.07.2020

Принята к публикации 20.07.2020



Для цитирования: Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Мишко М. Ю., Караваева Т. М. Пульс-урежающая терапия в лечении больных подагрой со стабильной ишемической болезнью сердца: фокус на ивабрадин. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3980. doi:10.15829/1560-4071-2020-3980

Heart rate-lowering therapy in gout patients with stable coronary artery disease: focus on ivabradine

Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A., Mishko M. Yu., Karavaeva T. M.

Aim. To study the effect of ivabradine and bisoprolol on cardiac hemodynamics and diastolic remodeling in gout patients with coronary artery disease and hypertension and without left ventricular systolic dysfunction.

Material and methods. The open randomized parallel clinical trial of 35 men with intercritical gout at the age of 41,4±3,3 years, with class II-III stable angina, hypertension and sinus rhythm without data suggestive of heart failure was performed. All patients included in the study were randomly divided into two groups: eighteen patients took bisoprolol at a dose of 2,5 to 10 mg/day, 17 subjects received

bisoprolol 2,5 mg/day with ivabradine (Coraxan, SERVIER, France) 5 mg 2 times a day. Adjustment of the therapy was carried out every 2 weeks until the target heart rate (HR) was reached at 55-60 beats/min and then remained unchanged until 12 weeks of therapy. All patients underwent echocardiography, 24-hour Holter and central aortic blood pressure monitoring, and 3-minute cycle ergometer test with a power of 25, 50, 75 and 100 watts.

Results. There was a comparable decrease in the maximum and minimum 24-hour average heart rates in patients receiving only bisoprolol and those taking

bisoprolol+ivabradine. Patients taking bisoprolol+ivabradine had a decrease of central systolic and diastolic blood pressure (BP). Pulse pressure in the bisoprolol group increased by 17,7% ($p=0,02$), and when ivabradine was added, on the contrary, it decreased by 7,0% ($p=0,04$). Twelve-week therapy with beta-blockers and ivabradine was accompanied by an effective decrease in the pulse wave velocity in both groups ($p<0,05$). All gout patients did not have a decrease of systolic function and there was an improvement in diastolic remodeling with beta-blockers and ivabradine therapy.

Conclusion. The results obtained indicate that the addition of ivabradine to bisoprolol leads to an effective decrease in heart rate, an improvement in arterial stiffness and exercise tolerance. Combination therapy with ivabradine is accompanied by an improvement in clinical outcomes using lower doses of beta-blockers, which requires further study and a double-blind controlled study.

Key words: gout, angina of effort, bisoprolol, diastolic function, ivabradine, heart rate.

Relationships and Activities. The paper was supported by the pharmaceutical company Servier (France).

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Kushnarenko N. N. ORCID: 0000-0002-0350-0698, Medvedeva T. A. * ORCID: 0000-0001-8410-5827, Mishko M. Yu. ORCID: 0000-0003-3243-2951, Karavaeva T. M. ORCID: 0000-0002-0487-6275.

*Corresponding author: saidi-tma@mail.ru

Received: 24.06.2020 **Revision Received:** 06.07.2020 **Accepted:** 20.07.2020

For citation: Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A., Mishko M. Yu., Karavaeva T. M. Heart rate-lowering therapy in gout patients with stable coronary artery disease: focus on ivabradine. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3980. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3980

Ведущей причиной смертности больных подагрой является прогрессирование сердечно-сосудистого континуума, концептуальная модель которого предложена Браунвальдом еще в 1991г [1, 2].

Клинические и эпидемиологические исследования убедительно доказали, что высокий уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) является традиционным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в связи со способностью ЧСС влиять на потребность миокарда в кислороде и вызывать увеличение жесткости артериального русла [3]. Увеличение ЧСС рассматривают в качестве независимого предиктора неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4]. В связи с этим, представляет интерес изучение клинической эффективности бета-адреноблокаторов (β -АБ), уменьшающих ЧСС, риск повторного инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любых причин [4, 5].

Среди новых независимых ФР неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза рассматривают центральное артериальное давление (АД), уровень пульсового давления (ПД) в аорте и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [6, 7]. Доказано, что жесткость аорты, определяемая по скорости распространения отраженной волны, является независимым предиктором смерти у больных с АГ [8]. Повышение СРПВ на 4 м/с сверх нормы приводит к возрастанию риска фатального инсульта на 72%, а ее увеличение на 1 м/с повышает риск общей смертности на 19% [6, 9].

Известно, что β -АБ обладают преимущественно пульсурежающим эффектом, при этом в меньшей степени влияют на снижение центрального давления в аорте из-за их способности вызывать брадикардию и/или периферическую вазоконстрикцию [10]. Если снижение ЧСС препятствует уменьшению централь-

ного давления в аорте, было бы интересно сравнить влияние β -АБ с действием препаратов, снижающих ЧСС без существенного взаимодействия с параметрами центральной и периферической гемодинамики. С указанных позиций пристальное внимание в последние годы уделяется селективному ингибитору I_f -каналов синусового узла — ивабрадину (Кораксан, Сервье, Франция) с доказанными антиангинальными, антиишемическими, органопротективными свойствами [11]. Существует много свидетельств эффективности ивабрадина в уменьшении приступов стенокардии, снижении ЧСС и улучшении клинических исходов у больных ИБС, АГ и ХСН [8, 9, 11]. Между тем, влияние данной группы препаратов на жесткость артериального русла, показатели центрального аортального давления, особенности диастолической функции сердца в когорте больных подагрой, страдающих ИБС, остается до конца не изученным.

Целью нашего исследования явилось оценить влияние ивабрадина и бисопролола на параметры кардиогемодинамики и особенности диастолического ремоделирования миокарда у больных подагрой с ИБС, наличием АГ без систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное проспективное параллельное клиническое исследование, включающее 35 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания, в возрасте 43,4 [41,3; 48,8] лет, со стабильным течением стенокардии напряжения длительностью 2,5 [1,3; 3,2] года, наличием умеренной АГ, синусовым ритмом по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), визуализацией транзиторных нарушений локальной сократимости миокарда на фоне нагрузочных проб, без признаков систолической дисфункции ЛЖ. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

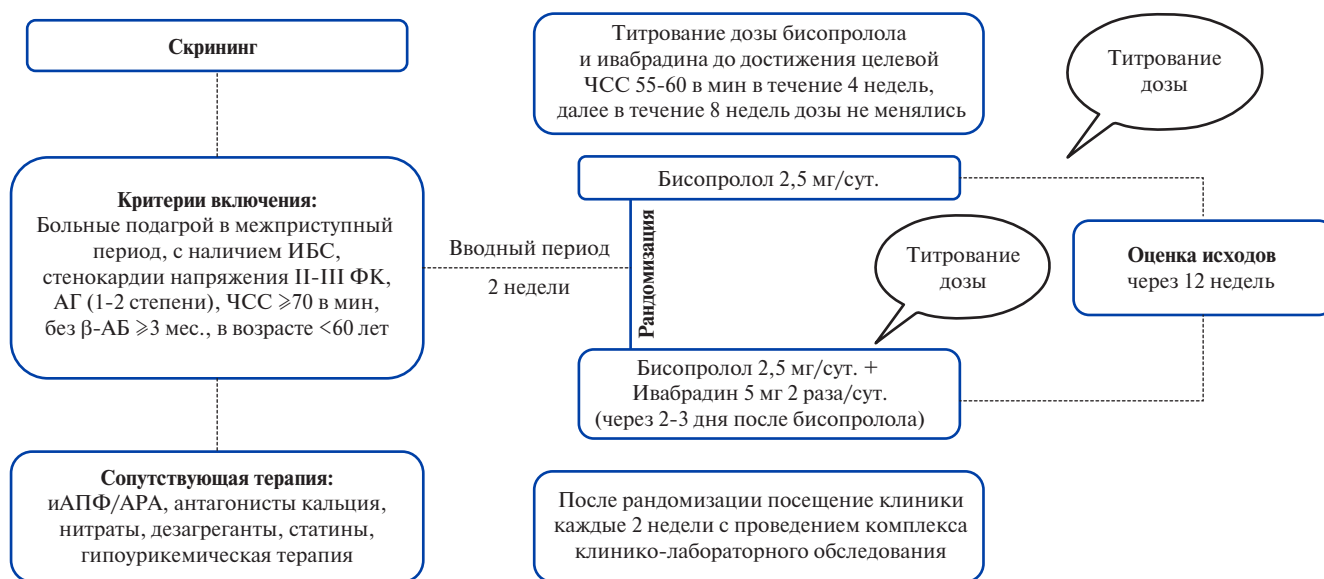


Рис. 1. Дизайн исследования. Сравнение клинко-фармакологических эффектов бисопролола и ивабрадина.

(Good Clinical Practice), соблюдением принципов Хельсинской Декларации. Протокол клинического исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО “Читинская государственная медицинская академия” Минздрава России. Перед началом исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критерии исключения: пациенты, имеющие ограничение к применению и/или противопоказания к назначению β-АБ, ЧСС в покое ниже 60 уд./мин до начала лечения, артериальная гипотония (90/50 мм рт.ст. и ниже), нарушения проводимости, повышенная чувствительность к ивабрадину, невозможность проведения нагрузочных проб (велоэргометрии и/или стресс-теста), удлинение скорректированного интервала QT, нестабильная стенокардия, ХСН с низкой фракцией выброса, острый подагрический артрит или другие кристаллические артропатии, возраст старше 65 лет, сопутствующая коморбидная патология: системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, злокачественные новообразования, патология бронхолегочной системы, острые и обострение хронических заболеваний, черепно-мозговая травма в предшествующие 12 мес.

Всем пациентам с подагрой проведено тщательное общеклиническое и лабораторное обследование. Мочевую кислоту (МК) в сыворотке крови определяли с помощью колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (“HUMAN”, Германия). В случае приема пациентами гипоурикемической терапии (аллопуринола или фебуксостата), терапия отменялась на срок 3-4 дня, после чего производился забор анализов. Пациенты не принимали β-АБ и ивабрадин в предшествующие 3 мес. накануне исследо-

вания. Содержание высокочувствительного сывороточного С-реактивного белка (вчСРБ) (мг/л) оценивали с помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа (Biomerica, Германия).

Дизайн исследования включал ряд этапов (рис. 1): отбор пациентов на этапе скрининга: определение критериев включения и исключения, анализ коморбидной патологии, подписание информированного согласия; вводный этап продолжительностью 2 нед., когда пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, осуществлялась коррекция стандартной терапии. В период рандомизации 18 пациентам назначен бисопролол 2,5 мг/сут. в добавлении к стандартной терапии с постепенным увеличением дозы вдвое до максимально переносимой, но не более 20 мг/сут.; 17 больным подагрой рекомендован прием комбинированной терапии бисопрололом с ивабрадином (Кораксан, Сервье, Франция) в стартовой дозе 2,5 + 10 мг/сут. Титрование доз бисопролола и ивабрадина осуществлялось до достижения целевого уровня ЧСС 55-60 уд./мин в течение 4 нед. и далее в течение 8 нед. оставалось неизменным. Исследованием были предусмотрены контрольные визиты к врачу каждые 2 нед. в целях комплексного клинико-инструментального обследования, коррекции доз назначаемых препаратов. После достижения 12-недельного срока лечения проводилась оценка эффективности изучаемой терапии на основании анализа параметров АД, ЧСС и показателей диастолической функции миокарда методом тканевой доплерографии.

Диагноз подагры подтверждали в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Советом директоров Американской коллегии ревма-

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ

Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

В 6 раз меньше приступов стенокардии¹

Лучше переносимость физической нагрузки¹

Выше качество жизни пациента¹

Отличная переносимость лечения¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

СОСТАВ. Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекции дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией; атриовентрикулярная блокада I степени; артериальная гипотензия (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточности; синдром слабости синусового узла (включая синусовальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреномиметиками: пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; печеночная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (флуконазол, итраконазол), антибиотиков группы макролидов (эритромицин, эритромицин для приема внутрь, диоксидин, телитромицин), ингибиторов ВМЧ-протеазы (нефопинавир, ритонавир) и нефазодон; одновременное применение с варафиллом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучались). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейти на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола или отменить лечение. Комбинированное применение с бета-адреномиметиками: одновременное применение метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электорическую кардиоверсию следует проводить не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе «феохромоцитома» применение бета-адреноблокаторов следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилататорами. Психиатрия: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о предстоящем лечении. Если необходимо отменить бета-блокатор, применение препарата прекращать постепенно. Пациенту прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровообращению жизненно важных органов. Алергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Противопоказанные сочетания: мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (диализируемые или недиализируемые), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: наркотические средства, удлиняющие интервал QT, грейфуловый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующие применение с осторожностью: калцийсберегающие диуретики (тиазиды и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP2D6, ингибиторы изофермента CYP2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинация, которую нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мепробамид, дилтиазем (biv), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флокетафин, антиациды. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ.** Противопоказан. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.** Пациенту следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: изменения световосприятия (ослепение), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочно-кишечная экстрастилия, ощущение сердцебиения, непереносимость АД, фибрилляция предсердий, ощущение покалывания конечностей, болезнь Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, нарушение либидо. Нечасто: кожная сыпь, обострение псориаза, гиперурикемия, гипотония, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, понимание, эпилептоидные потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипертрофия, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации катенина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алопеция, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, половая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, амнезия, кератопатия, нарушение слуха, шум в ушах, слуховая тугоухость, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и углубление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезнь Пейрони. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_{Ca} каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный блокатор, блокирующий β₁-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующие для блокирования β₂-адренорецепторов (локализованных главным образом в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (PBL/Al). По 1, 2, 4 и 6 блистеров в инструкции по медицинскому применению в пачку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
1. Divchev D. et al. Cardiol Ther. 2017;6: 239-249. Divchev D. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249

тологов и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2015г [12].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли по стандартной методике на аппарате “Atrida pro Toshiba” в режимах одномерного (М) и двухмерного (В) сканирования с использованием импульсно-волнового, непрерывно-волнового доплера и цветового доплеровского картирования [13]. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли по модифицированному биплановому методу Simpson в 4- и 2-камерной позициях сердца [14]. Уровень ФВ $\geq 50\%$ рассматривали в качестве пороговой величины, свидетельствующей о сохранности систолической функции миокарда [13].

Для оценки диастолической функции сердца проводили тканевую доплер-ЭхоКГ из апикального доступа на уровне 2-и 4-камерной позиций, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального клапана в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки, рассчитывали индексы тканевой систолической скорости движения миокарда (Sm), тканевую скорость движения миокарда в фазу предсердной систолы (Am), раннюю диастолическую скорость движения миокарда (Em), коэффициенты Em/Am и E/Em [13, 14].

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на аппарате “Полиспектр” (Россия, г. Иваново). Исследование проводилось на этапе скрининга, вводного периода, рандомизации и в последующем каждые 2 нед. до завершения исследования.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) проводили на аппарате “Кардиотехника-4000” (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия) и “Rozinn” (США) с одноименным программным обеспечением.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось с использованием аппарата BPLab (“Петр Телегин”, Россия). Средняя продолжительность мониторирования составила $23,4 \pm 1,06$ ч. Во время проведения исследования пациенты не ограничивали физические нагрузки, вели обычный образ жизни. Накануне и в день СМАД больные не принимали антигипертензивных препаратов. С помощью технологии “Vasotens” определяли параметры артериальной ригидности и центральное аортальное давление с изучением каротидно-фemorальной СРПВ (м/с) в горизонтальном положении после 15-минутного отдыха и далее через 2 ч после приема дозы изучаемых препаратов. Расчет СРПВ (PWVao) производится по формуле $PWVao = K * (2 * L) / RWTT$, где RWTT — время распространения отраженной волны; L — длина ствола аорты, за которую принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной кости; K — масштабный коэффициент для нормирования полученного анализа PWV. Рассчитывали среднесуточные показатели центрального систолического артериального давления (цСАД), центрального диа-

столического артериального давления (цДАД) и центрального пульсового аортального давления (цПД).

Для выявления ранних признаков ИБС и уточнения состояния физической работоспособности больных подагрой проводили нагрузочное тестирование с помощью велоэргометрии на аппарате Ergoline Reha ERS (GMBH, Германия). Использовали протокол исследования с назначением ступенчатых нагрузок по 3 мин с мощностью 25, 50, 75 и 100 Вт. Утром в день проведения пробы с нагрузкой больной не принимал пищу и не курил за 2-3 ч до начала исследования. Если в течение указанного периода времени пациент использовал нитроглицерин в целях купирования ангинозного приступа, исследование переносили на другой день. Пробу прекращали при достижении испытуемым субмаксимальных величин ЧСС, либо при появлении клинических или ЭКГ-критериев прекращения пробы.

Клиническую эффективность лекарственной терапии оценивали по дневниковым записям пациентов, в которых указывались параметры самоконтроля АД, ЧСС, кратность приступов стенокардии и количество использованного нитроглицерина в нед.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием стандартного пакета статистических программ “SPSS Statistics 10,0”. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й перцентили. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании принимали участие молодые мужчины с подагрой в межприступный период заболевания. Группы были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим особенностям и характеру используемой терапии (табл. 1). У всех больных подагрой выявлена АГ: средняя степень повышения АД в группе бисопролола составила $1,51 \pm 0,73$ мм рт.ст. vs $1,61 \pm 0,78$ мм рт.ст. среди пациентов, которым была назначена комбинированная терапия бисопролола с ивабрадином ($p = 0,35$).

Более 40% пациентов, включенных в исследование, являлись курильщиками. ИБС дебютировала с развития стенокардии напряжения II функционального класса у 13 мужчин с подагрой в группе бисопролола (72,2%) и 12 человек в группе комбинированной терапии бисопролола с ивабрадином (70,5%). ФВ ЛЖ, измеренная по биполярному методу Simpson, у пациентов, принимавших β -АБ, составила 68,0%, а при добавлении ингибиторов I_f -каналов 66,0% ($p = 0,42$). У всех больных подагрой, страдающих АГ, выявлены гиперурикемия, повышение уровня вЧСРБ. Целевой уровень МК сыворотки крови был достигнут лишь у 15,2% пациентов, получавших бисопролол, и в 11,4%

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с подагрой на момент рандомизации

Показатель	Бисопролол (n=18)	Бисопролол/ивабрадин (n=17)
Возраст, годы	41,0 [39,0; 44,0]	43,0 [40,0; 46,0]
Курение, n (%)	7,0 (38,8)	8,0 (47,0)
Дислипидемия, n (%)	11 (61,1)	12 (70,5)
С-реактивный белок, (мг/л)	9,3 [5,9; 11,6]	10,4 [9,1; 11,8]
Длительность подагры, годы	4,7 [2,6; 5,4]	5,1 [2,9; 6,0]
Стаж ИБС, годы	3,1 [2,3; 5,1]	4,0 [3,0; 5,5]
Количество пораженных суставов, n	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 5,0]
Число суставных атак в год, n	4,0 [2,0; 5,0]	5,0 [3,0; 6,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	31,3 [26,4; 33,7]	32,0 [27,6; 33,9]
Мочевая кислота крови, (мкмоль/л)	488,6 [432,6; 534,5]	419,8 [392,8; 512,3]
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (100)	17 (100)
Дезагреганты, n (%)	15 (83,3)	14 (82,3)
Ингибиторы АПФ, n (%)	3 (16,6)	2 (11,7)
АРА, n (%)	6 (33,3)	5 (29,4)
Диуретики, n (%)	4 (22,2)	3 (17,6)
Антагонисты кальция, n (%)	5 (27,7)	4 (23,5)
Нитраты, n (%)	14 (77,7)	15 (88,2)
Аллопуринол, n (%)	8 (44,4)	11 (64,7)
Фебуксостат, n (%)	2 (11,1)	3 (17,6)
Статины, n (%)	3 (16,6)	5 (29,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,1 [25,4; 32,6]	31,4 [29,6; 36,7]
Средний ФК стенокардии	2,6 [1,7; 2,8]	2,7 [2,4; 3,0]
“Офисное” САД, мм рт.ст.	132,0 [121,0; 135,0]	131,0 [124,0; 135,0]
“Офисное” ДАД, мм рт.ст.	73,0 [79,2; 81,2]	78,0 [74,5; 80,3]
ЧСС при осмотре, уд./мин	82,0 [77,8; 88,6]	82,0 [73,6; 86,2]
Пульсовое давление, мм рт.ст.	43,0 [38,3; 45,4]	42,0 [37,6; 47,3]
цСАД, мм рт.ст.	125,5 [115,3; 132,0]	126,1 [118,7; 130,0]
цДАД, мм рт.ст.	82,0 [73,4; 92,3]	81,0 [70,4; 93,1]
цПД, мм рт.ст.	41,2 [38,6; 45,3]	40,4 [37,5; 43,6]
СРПВ, м/с	12,5 [11,8; 13,4]	12,9 [11,4; 13,6]
ФВ, (%)	68,0 [64,4; 70,3]	66,0 [63,2; 76,2]

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде Ме [25й; 75й персентили].

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ФК — функциональный класс, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, цСАД — центральное систолическое артериальное давление, цДАД — центральное диастолическое артериальное давление, цПД — центральное пульсовое артериальное давление, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФВ — фракция выброса.

случаев у больных комбинированной терапии. Исходно пациенты характеризовались низкой приверженностью к лечению АГ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали лишь 3 человека основной группы (16,6%) и 2 пациента (11,7%) группы сравнения ($p=0,42$). Сартаны получали около четверти больных в обеих группах исследования. Диуретики, которые обладают свойством усиливать реабсорбцию МК и не рекомендуются в качестве базисной гипотензивной терапии, принимали 22,2 и 17,6% пациентов, соответственно ($p=0,061$). В качестве антиангинальной терапии при возникновении приступов стенокардии большинство больных использовали нитраты сублингвально. Средняя суточ-

ная доза изучаемых препаратов к концу 12 нед. составила $7,84 \pm 4,36$ мг для бисопролола, $4,54 \pm 2,06$ и $9,85 \pm 3,49$ мг/сут. для группы бисопролола с ивабрадином.

На завершения вводного периода большинство пациентов по уровню “офисного” САД, ДАД и ПД не имели статистических различий. Показатели СРПВ оставались повышенными в обеих группах исследования, как на этапе скрининга, так и к началу рандомизации.

Использование комбинированной терапии бисопролола с ивабрадином приводило к незначительному уменьшению “офисного” САД и ДАД в среднем на $-1,5$ [$-3,8$; $-0,4$] и $-1,1$ [$-3,2$; $-2,8$] мм рт.ст., соответ-

Таблица 2

Показатели ХМЭКГ исходно и через 12 нед. лечения бисопрололом

Показатель	Бисопролол (n=18)		Бисопролол/ивабрадин (n=17)	
	Исходно	Через 12 нед. лечения	Исходно	Через 12 нед. лечения
Ср. ЧСС днем, уд./мин	98,0 [84,0; 112,0]	63,0* [60,3; 68,4]	88,0 [80,0; 90,0]	67,0** [63,0; 78,0]
Макс. ЧСС днем, уд./мин	167,0 [117,0; 178,0]	102,0* [90,0; 105,0]	155,0 [114,0; 167,0]	90,0** [88,0; 105,0]
Мин. ЧСС днем, уд./мин	71,0 [68,0; 77,0]	58,0* [55,0; 66,0]	62,0 [50,0; 69,4]	51,0** [45,0; 54,0]
Ср. ЧСС ночью, уд./мин	76,7 [71,0; 78,0]	66,5* [60,0; 80,0]	71,2 [66,0; 77,0]	69,0 [66,0; 77,0]
Макс. ЧСС ночью, уд./мин	90,0 [88,0; 92,0]	78,0* [72,0; 90,0]	98,2 [83,0; 112,0]	88,0** [78,0; 89,0]
Мин. ЧСС ночью, уд./мин	58,0 [55,0; 64,0]	53,0* [50,2; 55,1]	55,0 [53,0; 57,0]	49,0** [48,0; 55,0]
Количество НЭС	31,0 [16,0; 37,0]	14,0* [8,0; 18,0]	21,0 [16,0; 23,0]	15,0 [10,0; 32,0]
Количество ЖЭС	28,0 [18,0; 40,8]	19,0* [12,0; 34,0]	40,0 [25,0; 45,0]	31,0 [23,0; 35,0]
Число эпизодов депрессии сегмента ST	14,0 [7,0; 22,0]	9,0* [7,0; 12,0]	11,0 [7,3; 14,4]	5,0**,* [2,0; 6,0]
Депрессия сегмента ST, мм	2,6 [2,0; 3,1]	1,03* [0,78; 1,4]	1,9 [1,6; 2,1]	0,78**,* [0,64; 1,0]
Длительность депрессии сегмента ST, мин	17,0 [10,4; 21,3]	5,4* [1,7; 9,0]	5,0 [3,3; 7,4]	3,0**,* [2,1; 4,0]

Примечание: * — статистическая значимость различий в группе бисопролола, ** — статистическая значимость различий в группе бисопролол/ивабрадин, * — статистическая значимость различий между группами через 12 недель терапии ($p < 0,05$).

Сокращения: ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, НЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия.

ственно ($p=0,69$). Между тем, лечение бисопрололом сопровождалось статистически значимым снижением САД на $-12,0$ $[-17,8; -2,4]$ мм рт.ст. ($p=0,002$) и ДАД на $-5,0$ $[-7,4; -2,1]$ мм рт.ст. ($p=0,012$). При межгрупповом сравнении параметров АД у больных подагрой на фоне лечения β -АБ и при добавлении ингибиторов I_f -каналов установлены статистически значимые различия по уровню САД ($120,4$ $[119,2; 132,1]$ и $127,1$ $[121,3; 134,7]$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,034$)). Необходимо отметить, что больные, принимавшие бисопролол в качестве базисной терапии, зачастую отказывались от приема препарата ввиду значительного снижения ДАД в течение суток, некоторого ухудшения физической и эмоциональной активности. В группе ивабрадина побочные эффекты были минимизированы, пациенты отмечали улучшение общего самочувствия.

Показатели центральной гемодинамики также претерпевали существенные изменения на фоне изучаемой терапии. При использовании бисопролола цСАД и цДАД снижались до $117,3$ $[111,4; 128,6]$ ($p=0,001$) и $74,0$ $[54,4; 71,3]$ ($p=0,002$) мм рт.ст., соответственно, а уровень цПД, напротив, увеличился с $38,0$ $[35,1; 41,4]$ до $46,2$ $[34,6; 49,8]$ мм рт.ст. ($p=0,021$). При добавлении ивабрадина цСАД уменьшалось со $123,4$ $[108,3; 127,1]$ до $115,7$ $[90,8; 125,4]$ мм рт.ст. ($p=0,001$), а уровень цДАД снизился с $80,6$ $[68,5; 98,3]$ до $75,1$ $[70,4; 88,2]$ мм рт.ст. ($p=0,045$). цПД имело тенденцию к снижению, однако статистически значимых различий до и после лечения выявлено не было ($p=0,81$).

При изучении параметров ригидности артериального русла установлено, что в 1-й группе исследования оптимальные значения СРПВ встречались лишь у 4 больных с подагрой (22,2%), повышенный уро-

вень — у 61,1%, а 16,7% пациентов имели патологические характеристики СРПВ. В группе сравнения нормальные показатели СРПВ регистрировались в 17,6% случаев, 70,6% и 11,8% больных имели повышенный или патологический уровень жесткости сосудистого русла. Использование β -АБ и добавление к стандартной схеме лечения ивабрадина к 12 нед. терапии приводило к значительному снижению СРПВ в обеих группах исследования и составило $10,4$ $[9,6; 13,2]$ и $11,05$ $[10,6; 13,8]$ м/с, соответственно ($p < 0,05$).

При анализе параметров ХМЭКГ (табл. 2) на фоне лечения бисопрололом средняя дневная ЧСС снизилась на 35,7% от исходных величин ($p=0,012$), средняя ночная ЧСС — на 13,3% ($p=0,043$).

Максимальные и минимальные значения ЧСС в дневное и ночное время суток на фоне терапии β -АБ оказались ниже в среднем на 30,0% и 14,0%, соответственно ($p < 0,05$). Количество суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось на 54,8% ($p=0,0001$), желудочковых экстрасистол — на 32,1% ($p=0,002$). Наблюдалось ожидаемое сокращение эпизодов депрессии сегмента ST и его продолжительности на 35,7% и 68,7%, соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

При добавлении ивабрадина отмечалось снижение усредненных, максимальных и минимальных дневных величин ЧСС, соответственно на 23,8% ($p=0,003$), 42,0% ($p=0,0001$) и 17,7% ($p=0,043$). Обращает на себя внимание уменьшение общего числа эпизодов депрессии сегмента ST, его глубины и продолжительности в группе комбинированной терапии при сопоставлении с исходными величинами ($p < 0,05$) и группой бисопролола ($p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении средних, максимальных и минимальных значений ЧСС в дневное и ночное время суток статистически значимых различий на мо-

Таблица 3

Основные параметры трансторакальной ЭхоКГ в режимах импульсно-волновой и тканевой доплерометрии у пациентов с подагрой в зависимости от вида используемой терапии

Показатель	Бисопролол (n=13)		Бисопролол/ивабрадин (n=15)	
	Исходно	Через 12 нед. лечения	Исходно	Через 12 нед. лечения
Е/А ЛЖ, усл. ед.	0,98 [0,75; 1,21]	1,49* [1,05; 1,61]	1,12 [1,53; 1,69]	1,74** [#] [1,61; 1,87]
Dte ЛЖ, мс	176,0 [164,0; 201,5]	168,0 [104,5; 223,5]	158,8 [106,0; 197,8]	150,0 [116,0; 157,5]
IVRT ЛЖ, мс	93,0 [89,5; 113,0]	95,0 [73,5; 141,0]	81,0 [72,6; 112,0]	98,0 [89,5; 115,5]
Латеральный отдел фиброзного кольца митрального клапана				
Sm, м/с	9,0 [8,2; 10,5]	14,0* [10,5; 16,5]	11,0 [9,8; 13,3]	17,0** [13,5; 19,5]
Em, см/с	7,3 [6,9; 12,1]	12,0* [7,15; 13,5]	13,0 [10,7; 14,2]	18,0** [14,5; 21,3]
Am, см/с	9,1 [8,9; 10,5]	14,0* [11,1; 15,5]	8,0 [7,9; 8,3]	16,0** [13,5; 19,2]
Е/Em, усл. ед.	8,2 [6,3; 11,1]	7,4 [5,8; 11,5]	6,7 [6,4; 7,4]	5,4 [4,9; 6,7]
Септальный отдел фиброзного кольца митрального клапана				
Sm, м/с	12,0 [9,6; 15,5]	16,0* [12,1; 21,0]	11,0 [9,8; 10,2]	15,0** [10,8; 18,5]
Em, см/с	11,0 [6,9; 12,0]	16,2* [13,1; 18,0]	12,2 [8,4; 14,1]	18,0 [14,5; 21,0]
Am, см/с	9,2 [8,1; 10,5]	21,0* [14,5; 23,0]	10,5 [7,3; 12,9]	16,3** [13,0; 20,1]
Е/Em, усл. ед.	7,7 [6,2; 8,1]	7,0 [4,6; 9,1]	6,4 [5,2; 7,3]	6,26 [4,5; 8,7]

Примечание: * — статистическая значимость различий в группе бисопролола; ** — статистическая значимость различий в группе бисопролол/ивабрадин, (p<0,05).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, DTe — время раннего замедления митрального кровотока, IVRT — время изоволюметрического расслабления, Sm — продольная тканевая систолическая скорость движения миокарда, Em — скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, Am — скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, Em/Am — отношение продольных диастолических скоростей раннего и позднего движения фиброзных колец митрального клапана, Е/Em — отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к тканевой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

мент рандомизации и к концу терапии выявлено не было.

У всех испытуемых к 12-й нед. лечения отмечалась положительная клиническая динамика в виде статистически значимого уменьшения кратности ангинозных приступов с 12 до 3 раз в неделю в группе бисопролола (p<0,05) и с 10 до 1 в группе комбинированной терапии (p<0,001). Потребность в приеме нитроглицерина снизилась с 12 до 2 таблеток в основной группе исследования (p<0,05) и с 11 до 1 — в группе сравнения (p<0,001). Средняя продолжительность физической нагрузки до верификации ЭКГ-признаков ишемии миокарда и/или возникновения ангинозного приступа при проведении велоэргометрии в группе с добавлением ивабрадина увеличилась с 8,34±2,05 до 10,89±2,94 мин (p=0,042), в группе бисопролола с 9,44±1,78 до 10,03±2,54 мин (p=0,21). В целом, все три ступени ВЭМ-проб у пациентов обеих групп сопровождались физиологической реакцией АД на физическую нагрузку. Субмаксимальная ЧСС была достигнута у большинства пациентов, получавших комбинированную терапию (90,3%), в группе бисопролола прирост ЧСС был замедлен, у 47,8% пациентов проба была прекращена по причине плохой переносимости исследования, появления слабости в конечностях и головокружения.

При изучении показателей глобальной диастолической функции миокарда (табл. 3) выявлено увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) в изучаемых группах в 1,5 и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с исходными параметрами до назначения пульсурежающей терапии (p<0,05).

При этом время замедления раннего диастолического наполнения (DTe) ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) между сравниваемыми группами не имели статистических различий ни на этапе стартовой терапии, ни к моменту завершения исследования.

Между тем, метод тканевой доплеровской визуализации фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов в латеральной и септальной позициях позволил выявить улучшение параметров диастолического наполнения как при приеме бисопролола, так и при назначении комбинированной терапии бисопролола с ивабрадином. Так, к 12-й нед. терапии в обеих группах исследования выявлено статистически значимое увеличение тканевых скоростей раннего диастолического расслабления (Em) и пиковой скорости кровотока в фазу систолы предсердий (Am) в латеральном и септальном отделах фиброзного кольца митрального клапана, а также усиление систолической миокардиальной скорости движения

фиброзного кольца левого атриовентрикулярного клапана ($p < 0,05$ для всех случаев).

Таким образом, несмотря на отсутствие нарушений глобальной сократимости миокарда метод тканевой доплерографии позволил выявить начальные этапы диастолического ремоделирования и оказался более чувствительным методом, позволяющим оценить улучшение показателей продольной систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у всех больных подагрой на фоне назначения пульсурежающей терапии бисопрололом и ивабрадином.

Обсуждение

Результаты завершившихся эпидемиологических и проспективных клинических исследований свидетельствуют о высокой распространенности сердечно-сосудистых нарушений среди пациентов с подагрой [1, 2, 15].

Известно, что одним из ключевых метаболических нарушений при подагре является гиперурикемия, которая связана с повышенным риском ИБС, повышением АД и развитием ХСН, хотя причинно-следственная связь между ними остается дискуссионной, учитывая в большей степени негативное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость традиционных ФР [16]. С другой стороны, появились свидетельства того, что повышенный уровень МК является триггерным механизмом поражения периферических сосудов еще до клинической манифестации атеросклероза [17].

Доказано, что артериальная жесткость является независимым предиктором кардиоваскулярной и общей смертности больных АГ и ИБС [4, 6, 7, 18]. Жесткость артериального русла определяют по СРПВ, параметрам центрального аортального давления, ПД в аорте и степени аугментации центрального давления [19]. Даже незначительные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки в условиях АГ приводят к увеличению ригидности крупных периферических артерий, отражающих пульсовую волну, и закономерному повышению центрального АД [20]. Согласно современным клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению АГ у взрослых именно центральное аортальное давление рассматривают в качестве компонента алгоритма оценки сердечно-сосудистого риска [6].

У больных подагрой повышение МК вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем активации ряда вазоконстрикторных медиаторов и провоспалительных цитокинов, способствующих ремоделированию сосудистого русла, системной вазоконстрикции и увеличению общего периферического сопротивления [21–23]. При этом создаются благоприятные условия для реализации универсальных механизмов повышения жесткости

аорты и магистральных артерий за счет индукции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, нарушении гемостаза, микроциркуляции, а также инициации системного воспаления, о чем свидетельствуют результаты проведенного исследования: несмотря на отсутствие признаков активного подагрического артрита, у всех больных подагрой выявлено увеличение содержания вЧСРБ, в среднем, в 1,5 раза по сравнению с контролем.

Влияние антигипертензивных препаратов на жесткость артерий может быть связано с прямым гипотензивным эффектом преимущественно за счет сосудов мышечного типа или опосредованным за счет ремоделирования сосудистой стенки и изменения скорости отражения пульсовой волны [7, 20]. Бисопролол, блокируя β_1 -рецепторы в головном мозге, сердце и почках, уменьшает отток катехоламинов из центральной нервной системы, снижает силу и скорость сердечного сокращения, предотвращает выработку ренина, ангиотензина II и альдостерона. За счет ингибирования активности пресинаптических α -адренорецепторов влияет на выработку норадреналина из симпатических нервных окончаний, способствует ограничению вазомоторной активности центральной нервной системы и перестройке барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса [7]. Кроме того, известно, что бисопролол оказывает положительное влияние на параметры жесткости артериального русла у пациентов с эссенциальной АГ. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ADLIV оценивали влияние наиболее распространенных антигипертензивных препаратов (амлодипин 5 мг, доксазозин 4 мг, лизиноприл 10 мг, бисопролол 5 мг и бендрофлуметиазид 2,5 мг) на параметры центральной гемодинамики у пациентов с АГ [21]. Оказалось, что лизиноприл, бисопролол и амлодипин наряду с выраженным снижением АД на плечевой артерии способствовали также уменьшению центрального аортального давления. При этом, на фоне приема бисопролола отмечалось максимальное усиление скорости отражения пульсовой волны.

В другом исследовании монотерапия бисопрололом снижала преимущественно периферическое АД и повышала индекс аугментации цПД, нормализованного до ЧСС 75 уд./мин. Назначение фиксированной комбинации β -АБ с амлодипином позволило нивелировать потенциально нежелательное влияние бисопролола на параметры отраженной волны, что при динамическом наблюдении способствовало нормализации параметров артериальной жесткости [7, 9].

В нашей работе показатели резистентности сосудистого русла оценивались в группах терапии бисопрололом и при использовании комбинации β -АБ

с селективным ингибитором I_f -каналов ивабрадином, обладающим способностью нормализовать хронотропную функцию синусового узла, не влияя при этом на процессы глобального сокращения миокарда [11]. Исходно группы были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим характеристикам, параметрам центральной и периферической гемодинамики. Учитывая наличие вводного периода, коррекции сопутствующей антигипертензивной терапии, на момент рандомизации у всех пациентов с подагрой АД на плечевой артерии не превышало 140/90 мм рт.ст. При этом, 78,3% больных основной группы и 82,4% пациентов группы сравнения имели повышенные или патологические значения скорости распространения отраженной волны, что подтверждает данные других исследователей о высокой распространенности ригидности артериального русла при подагре [24, 25].

К 12 нед. лечения монотерапия бисопрололом сопровождалась статистически значимым снижением САД и ДАД, при отсутствии подобной динамики у пациентов, получавших комбинированную терапию с добавлением ивабрадина. Вероятно, это связано с низким дозозависимым эффектом бисопролола, не позволившем выявить статистическую закономерность нормализации параметров периферической гемодинамики у пациентов 2-й группы исследования.

Известно, что СРПВ и АГ находятся в патологической взаимосвязи в зависимости от уровня АД [7, 19]. У наших больных на фоне лечения отмечалось сопоставимое уменьшение цСАД и цДАД, а также снижение илеофemorальной СРПВ в обеих группах исследования. При этом, уровень ПД в аорте увеличивался у пациентов, получавших бисопролол, а при добавлении ивабрадина, напротив, регистрировалось снижение изучаемого показателя.

Это можно объяснить тем, что у лиц с повышенной жесткостью сосудов бисопролол, вызывая снижение ЧСС, удлиняет обе фазы сердечного цикла, способствует наложению центральной и отраженной пульсовых волн непосредственно перед окончанием систолы. Все это приводит к повышению цПД и оказывает неблагоприятное влияние на коронарный кровоток [5, 7]. Ивабрадин, напротив, обладая сопоставимым с бисопрололом пульсурежающим эффектом, в меньшей степени влияет на продолжительность систолы, что способствует сдвигу времени наложения пульсовых волн в сторону диастолы и, соответственно, уменьшению ПД в аорте [4, 19, 26]. Полученные данные согласуются с выводами недавно завершившегося в Финляндии двойного слепого перекрестного исследования (2019), свидетельствующего о негативном влиянии бисопролола на параметры цПД у пациентов с начальными стадиями АГ [5].

Согласно данным литературы, высокая частота сердечного ритма — самостоятельный ФР атеро-

склероза, АГ, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8, 9].

В нашем исследовании на фоне изучаемой терапии в обеих группах исследования выявлено сопоставимое снижение усредненных максимальных и минимальных дневных величин ЧСС, уменьшение общего числа эпизодов депрессии сегмента ST, его глубины и продолжительности при добавлении ивабрадина и в случае назначения бисопролола ($p < 0,05$). Клинически все пациенты с подагрой отмечали уменьшение приступов стенокардии и снижение количества потребляемого нитроглицерина в нед. Полученные данные согласуются с результатами схожих исследований по изучению клинической эффективности β -АБ и влиянию ивабрадина на выраженность клинических проявлений стенокардии, функционального статуса и качество жизни больных с ИБС [9, 18, 19].

Необходимо отметить, что 23,4% пациентов с подагрой отмечали развитие побочных эффектов при приеме бисопролола: появление головокружения, головные боли, мышечную слабость. Вместе с тем, сочетанное использование небольших доз β -АБ с ивабрадином, который, как известно, не оказывает существенного влияния на основные электрофизиологические параметры, приводило к устранению основных побочных эффектов бисопролола и улучшению переносимости назначаемой терапии.

Интересные данные были получены при анализе динамики доплеровских показателей трансмитрального кровотока в латеральной и септальной областях фиброзного кольца митрального клапана [27]. К 12-й нед. терапии у всех пациентов с подагрой отмечена тенденция к улучшению параметров диастолического расслабления ЛЖ, а также усиление систолической миокардиальной скорости движения фиброзного кольца левого атриовентрикулярного клапана. С одной стороны, это можно связать с антиишемическим, антигипертензивным влиянием бисопролола, следствием плейотропного эффекта ивабрадина [28], однако учитывая достаточно малочисленную выборку пациентов, строгий динамический контроль, наблюдение за больными в ходе настоящего исследования, высокий комплайнс к приему других антигипертензивных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, данное наблюдение требует дальнейшего изучения и повторного обсуждения.

На российском рынке зарегистрирован препарат Импликор (Сервье), который является первой фиксированной комбинацией ивабрадина и β -АБ метопролола тартрата. Препарат представлен в трех различных вариантах дозировок ивабрадина/метопролола: 5 мг/25 мг, 5 мг/50 мг и 7,5 мг/25 мг. В проспективном многоцентровом обсервационном когортном исследовании Divchev D, et al. продемонстри-

рована эффективность фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией [29]. Препарат назначался в дополнение к базовой терапии ИБС (более 70% больных получали ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Через 4 мес. терапии у пациентов отмечалось достоверное снижение ЧСС и уменьшение ФК стенокардии ($p < 0,05$). Отмечено также улучшение приверженности к терапии на фоне применения фиксированной комбинации. Таким образом, не исключено, что использование комбинации ингибиторов I_r -каналов с β -АБ позволит быстрее достичь оптимальную ЧСС, улучшит прогноз и приверженность к терапии у всех пациентов со стабильным течением ИБС.

Заключение

1. У пациентов с ИБС и умеренной АГ при сравнительно непродолжительном анамнезе подагры

формируются нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ, выявляемые методом тканевой доплерометрии.

2. У больных подагрой с наличием АГ и стенокардией напряжения без систолической дисфункции левых отделов сердца комбинация бисопролола с ивабрадином (Кораксан, Сервье, Франция) способствует эффективному снижению ЧСС, центрального аортального давления и СРПВ.

3. Включение в комплексную схему лечения ИБС ивабрадина сопровождается замедлением процессов диастолического ремоделирования миокарда ЛЖ, улучшением приверженности к терапии, а также увеличением толерантности к физической нагрузке.

Отношения и деятельность. Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании Сервье (Франция).

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(2):153-9.
- Konta T, Ichikawa K, Kawasaki R, et al. Association between serum uric acid levels and mortality: a nationwide community-based cohort study. *Sci Rep.* 2020;10:6066. doi:10.1038/s41598-020-63134-0.
- Grigorieva NYu. Efficacy of Therapy With Bisoprolol and Ivabradine in Patients With Ischemic Heart Disease Combined With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment of Parameters of 24-Hour ECG Monitoring. *Kardiologiya.* 2009;6:4-10. (In Russ.) Григорьева Н.Ю. Эффективность терапии бисопрололом и ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ. *Kardiologiya.* 2009;6:4-10.
- Shavarov AA, Kiyakbaev GK, Kobalava ZhD. Central pressure and arterial stiffness in patients with stable angina and arterial hypertension without left ventricular systolic dysfunction: effects of atenolol and ivabradine. *Russian Heart Failure Journal.* 2015;16(3):179-86. (In Russ.) Шаваров А.А., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. *Сердечная недостаточность.* 2015;16(3):179-86. doi:10.18087/RHFJ.2015.3.2101.
- Suojanen L, Haring A, Tikkanen A, et al. Adverse influence of bisoprolol on central blood pressure in the upright position: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Journal of Human Hypertension.* 2019;34:301-10. doi:10.1038/s41371-019-0188-9.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Trudeau L. Central Blood Pressure as an Index of Antihypertensive Control: Determinants and Potential Value. *Canadian Journal of Cardiology.* 2014;30(5):S.23-S.28. doi:10.1016/j.cjca.2014.03.010.
- Surovtseva MV, Koziova NA, Chernyavina AI. Assessment of the changes in blood pressure circadian profile and variability in patients with chronic heart failure and arterial hypertension during combined therapy including ivabradine. *Rational Pharmacother. Card.* 2012;8(5):661-6. (In Russ.) Суровцева М.В., Козилова Н.А., Чернявина А.И. Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(5):661-6.
- Surovtseva MV, Koziova NA, Chernyavina AI. Ivabradine therapy and correction of the target organ pathology in patients with ischemic chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2013;3(101):67-73. (In Russ.) Суровцева М.В., Козилова Н.А., Чернявина А.И. Коррекция поражений органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ивабрадином. *Российский кардиологический журнал.* 2013;3(101):67-73. doi:10.15829/1560-4071-2013-3-67-73.
- Bagriy AE, Schukina EV, Samoilova OV, et al. Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study. *Adv Ther.* 2015;32(2):108-19. doi:10.1007/s12325-015-0185-5.
- Ivanova OF, Lebedev PA, Vvedenskaya IP, et al. Possibilities of perindopril and ivabradine in patients with hypertensive disease in the normalization of hemodynamics, myocardial dysfunction and vascular endothelium. *Consilium Medicum.* 2017;19(5):31-7. (In Russ.) Иванова О.Ф., Лебедев П.А., Введенская И.П., и др. Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия. *Consilium Medicum.* 2017;19(5):31-7.
- Eliseev MS. Update EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):600-9. (In Russ.) Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):600-9. doi:10.14412/1995-4484-2017-600-609.
- Guidelines for echocardiographic diagnostics. ed. Frank A. Flachskampf; transl. from ger.; under the General editorship of Acad. Russian Academy of Sciences, Professor V.A. Sandrikov. — 2nd ed. Moscow: Medpress-inform. 2019;872. (In Russ.) Руководство по эхокардиографической диагностике. Под ред. Франка А. Флакшампа; пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАН, проф. В.А. Сандрикова. — 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2019. 872 с. ISBN: 978-5-00030-662-8.
- Lang MR, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Therapeutic Archive.* 2015;87(5):10-5. (In Russ.) Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив.* 2015;87(5):10-5. doi:10.17116/terarkh201587510-15.
- Mitchell GF, Hwang S-J, Larson MG, et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. *J Hypertens.* 2016;34:1528-34. doi:10.1097/HJH.0000000000000968.
- Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Ann Rheum Dis April.* 2015;74(4):634-1. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206432.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;12(12):131-42. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии

- 2018г. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):131-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
19. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Bogomaz AV. The Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol Eliminates the Effect of β -Blockers on Central Pulse Wave in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2015;55(12):11-6. doi:10.18565/cardio.2015.12.11-16.
20. Leonova MV. Beta-blockers and regression of target organ damage in hypertension. *Clinical pharmacology and therapy*. 2012;21(3):26-30. (In Russ.) Леонова М.В. Бета-блокаторы и органопротекция при артериальной гипертензии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(3):26-30
21. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin. Science*. 2002;103:493-9. doi:10.1042/cs1030493.
22. Qu LH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142-56. doi:10.1080/07853890.2016.1243803.
23. Nedogoda SV, Salyuk AS, Barykina IN, et al. Possibilities of correction of hyperuricemia in metabolic syndrome. *Medical Council*. 2014;2:18-24. (In Russ.) Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., и др. Возможности коррекции гиперурикемии при метаболическом синдроме. *Медицинский совет*. 2014;2:18-24. doi:10.21518/2079-701X-2014-2-18-25.
24. Knyazeva LI, Yerzhova OB, Ivakin VE, et al. Indicators of immune status, vascular wall rigidity and their dynamics during therapy in patients with gout with metabolic syndrome. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Series. Pharmacy*. 2013;11(154):107-12. (In Russ.) Князева Л.И., Ершова О.Б., Ивакин В.Е., и др. Показатели иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки и их динамика на фоне терапии у больных подагрой с метаболическим синдромом. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2013;11(154):107-12.
25. Klinkova EV, Otteva EN, Garbuzova OG, et al. Estimation of arterial rigidity parameters in patients with gout and essential hypertension. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):40-5. (In Russ.) Клинова Е.В., Оттева Э.Н., Гарбузова О.Г., и др. Оценка параметров артериальной ригидности у больных подагрой и артериальной гипертензией. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(6):40-5. doi:10.14412/1995-4484-2010-822.
26. Heusch G, Skyschally A, Schulz R. Cardioprotection by Ivabradine Through Heart Rate Reduction and Beyond. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):281-4. doi:10.1177/1074248411405383.
27. Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Govorin AA. Structural and functional remodeling of the left ventricle in patients with gout associated with arterial hypertension and chronic kidney disease. *Arterial Hypertension*. 2017;23(6):529-42. (In Russ.) Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В. Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(6):529-42. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-529-542.
28. Mrikaev DV. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with heart failure. *Creative Cardiology*. 2017;11(2):145-58. (In Russ.) Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология* 2017;11(2):145-58. doi:10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158.
29. Divchev D, Stöckl G, on behalf of the study investigators. Treatment of Stable Angina with a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. *Cardiol Ther*. 2017;6:239-49. doi:10.1007/s40119-017-0099-1.