

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧУРИКОВА Яна Викторовна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

УШАКОВА Светлана Евгеньевна

Иваново–2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Гериатрические аспекты, определяющие проблемы диагностики и коррекции лечения стабильной стенокардии	12
1.2. ЧСС-предиктор сердечно-сосудистых осложнений и эффективности контроля стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста	15
1.3 Эффективность контроля стабильной стенокардии при применении различных вариантов антиангинальной терапии	18
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных	25
2.2. Дизайн исследования	27
2.3. Методы обследования	29
2.4. Методика проведения терапевтического обучения пациентов пожилого и старческого возраста в «Школе здоровья коронарных больных»	35
2.5. Статистическая обработка результатов	36
Глава 3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	38

3.1. Характеристика информированности о заболевании и приверженности к лечению пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией в зависимости от их социально-психологического статуса	38
3.2. Терапевтическое обучение как один из способов повышения эффективности терапии.....	44
Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ.....	48
4.1. Проблемы подбора эффективной антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста	48
4.2. Сравнительный анализ клинической эффективности длительного применения различных вариантов антиангинальной терапии	51
4.3. Оценка антиишемической активности различных вариантов антиангинальной терапии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ	57
4.4. Динамика эмоционального статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией на фоне применения различных вариантов антиангинальной терапии	60
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ДИНАМИКИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	64
Глава 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	70

Глава 7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	76
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Демографические тенденции в России в настоящее время состоят в непрерывном росте числа лиц пожилого и старческого возраста. Проблема ишемической болезни сердца (ИБС) чрезвычайно актуальна в гериатрии, поскольку данное заболевание широко распространено и оказывает значительное влияние на продолжительность жизни лиц старших возрастных категорий [84, 85]. Распространенность ИБС увеличивается с возрастом, резкий подъем заболеваемости отмечен в 60-70 лет, достигая максимума в 80 лет и составляя 60%. До 80 лет ИБС чаще страдают мужчины, а у лиц старше 80 лет частота ИБС становится одинаковой у обоих полов [83, 87, 218].

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации составляет 56%, в т. ч. от ИБС – 48% [12, 68, 121]. Почти 3/4 случаев смерти от ИБС происходит среди лиц старше 65 лет. Это заболевание составляет 88% всех причин смертности мужчин старше 65 лет и 80% у женщин того же возраста. В возрастной категории пациентов до 65 лет смертность от ИБС у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин, в дальнейшем смертность у обоих полов становится одинаковой, а в возрастной категории старше 80 лет становится в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Средняя продолжительность жизни больного с ИБС возраста 70 лет – 3 года для мужчин, 4 года для женщин [43, 67, 122, 139, 196, 228].

Согласно современным рекомендациям, в комплекс лечения стенокардии обязательно должны быть включены бета-адреноблокаторы (БАБ), если они не противопоказаны данному пациенту [34, 47, 61, 78]. Адекватная доза БАБ должна обеспечивать полный антиангинальный эффект, в том числе за счет поддержания частоты сердечных сокращений (ЧСС) на уровне 55-60 ударов в минуту (уд. / мин) (Алгоритм антиангинальной терапии Европейского общества кардиологов, 2006 года) [79, 80, 90]. Наличие достоверной связи между

повышением ЧСС в покое и более высоким уровнем общей и сердечно-сосудистой смертности у больных ИБС объясняет необходимость контроля ЧСС на уровне 55-60 уд. / мин [30, 61, 63, 68, 121, 123, 136, 138, 175, 186, 188].

Анализ реальной клинической практики, проведенный в российских и международных исследованиях (Euro Heart Survey of Stable Angina, Альтернатива), показал, что ряд больных стабильной стенокардией не получали БАБ или принимали недостаточно эффективные дозы, когда ЧСС превышала 70 уд./мин у 50% пациентов [48, 223].

К настоящему времени недостаточно изучена частота назначения и достижения адекватной дозы БАБ при стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста, не проводился детальный анализ причин, лимитирующих достижение адекватной дозы БАБ у этой категории пациентов.

Интересны результаты крупных рандомизированных исследований, доказавших антиангинальные и ЧСС-снижающие эффекты ивабрадина, который является ингибитором If-каналов и действует на уровне синусового узла. Препарат был рекомендован экспертами Европейского общества кардиологов для лечения больных стабильной стенокардией как в качестве альтернативы при невозможности назначения БАБ, так и для одновременного назначения с БАБ для достижения оптимальной антиангинальной эффективности и контроля ЧСС [4, 19, 46, 54, 82, 89, 109, 119, 128, 141, 201].

К настоящему времени отдельных исследований, посвященных изучению клинической эффективности, особенностям дозирования и переносимости БАБ, ивабрадина или комбинации БАБ и ивабрадина у категории пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией практически не проводилось.

В литературе недостаточно данных о сроках подбора эффективных доз комбинации бета-адреноблокаторов и ивабрадина с целью достижения целевой ЧСС и антиангинального эффекта у данной категории пациентов. Результаты подобных исследований способствовали бы оптимизации медикаментозной терапии стенокардии у пациентов гериатрического профиля.

Кроме того, мало изучено влияние различных вариантов антиангинальной терапии на качество жизни, состояние эмоционального статуса и адаптационные резервы пожилых пациентов, страдающих стабильной стенокардией, хотя данные критерии играют важную роль в решении вопроса о целесообразности выбора способа лечения любого заболевания, особенно в гериатрии [6, 20, 35, 43].

Таким образом, актуальной научно-практической задачей стало сравнительное исследование эффективности и безопасности различных схем антиангинальной терапии в условиях высокой распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста, с оценкой динамики проявлений заболевания на фоне лечения, что позволило бы улучшить контроль стабильной стенокардии у пациентов гериатрического профиля.

Цель научного исследования – обосновать дифференцированный подход к выбору терапии стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста с учетом клинических особенностей заболевания и социально-психологических характеристик данной категории больных.

Задачи научного исследования

1. Дать характеристику информированности о заболевании и приверженности к лечению больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией для обоснования программы терапевтического обучения в зависимости от их социально-психологического статуса.
2. Уточнить причины недостаточной эффективности пульсурежающей антиангинальной терапии у лиц пожилого и старческого возраста и предложить подходы к ее оптимизации.

3. Сравнить антиангинальную и пульсурежающую эффективность различных схем терапии стабильной стенокардии с учетом динамики вегетативной регуляции сердечного ритма, качества жизни, эмоционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста.
4. Оценить возможность прогнозирования эффективности различных вариантов антиангинальной терапии на основании оценки вариабельности сердечного ритма, качества жизни, эмоционального статуса у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.
5. Разработать алгоритм дифференцированного подбора антиангинальной терапии у лиц пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Научная новизна исследования

Доказана ассоциация низкой информированности о заболевании, особенностей социально-психологического статуса и недостаточной приверженности к лечению у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией. Показано, что учет этих особенностей при терапевтическом обучении позволяет значительно повысить приверженность к лечению и эффективность контроля стенокардии.

Уточнена структура коморбидной патологии и побочных эффектов пульсурежающих лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией, обуславливающие неэффективность антиангинальной терапии и ограничивающие увеличение дозы бета-адреноблокаторов для достижения целевой частоты сердечных сокращений.

Установлено, что эффективный пульсурежающий контроль стабильной стенокардии достигается позднее симптоматического антиангинального и сочетается с положительной динамикой нарушенных показателей вегетативной

регуляции сердечного ритма и качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста.

Выявлены преимущества использования комбинации бисопролола и ивабрадина в достижении наиболее полного антиангинального и пульсурежающего контроля заболевания, нормализации вегетативной регуляции сердечного ритма, улучшении качества жизни и эмоционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Обоснован дифференцированный подход к выбору пульсурежающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией и выявлены предикторы эффективности антиангинальной терапии.

Практическая значимость исследования

Разработана программа терапевтического обучения больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией в зависимости от социально-психологического статуса и доказана ее эффективность.

Выявлены ограничивающие факторы применения бета-адреноблокаторов в эффективных дозах для достижения контроля заболевания у лиц пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией, связанные с высокой частотой коморбидной патологии и побочных эффектов пульсурежающих средств, ухудшением в эмоциональной сфере.

Дополнен существующий комплекс обследования пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией оценкой вариабельности сердечного ритма, показателей качества жизни и эмоционального статуса, определяющих достижение более полного контроля заболевания.

Разработан алгоритм дифференцированного подбора антиангинальной терапии пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Положения, выносимые на защиту

Снижение информированности о заболевании и приверженности к лечению пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией связаны с изменением социально-психологического статуса, что определяет необходимость дифференцированного подхода к терапевтическому обучению.

Комбинация бисопролола и ивабрадина обладает наибольшей пульсурежающей и антиангинальной эффективностью, положительным влиянием на вегетативную регуляцию сердечного ритма и качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста.

Высокая частота коморбидной патологии у пожилых пациентов в сочетании с частыми побочными явлениями при приеме бета-адреноблокаторов ограничивает их применение для достижения целевой частоты сердечных сокращений и снижения числа приступов стенокардии, что определяет необходимость монотерапии ивабрадином, сопоставимого по эффективности и не оказывающего отрицательного влияния на эмоциональный статус.

Алгоритм дифференцированного подбора антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией с учетом оценки variability сердечного ритма, качества жизни, эмоционального статуса позволяет эффективно контролировать заболевание.

Апробация работы

Результаты исследований доложены на Российском Национальном Конгрессе кардиологов (Москва, 2011г.), Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2012г.), и научно-практических конференциях ИвГМА «Неделя науки-2010», «Неделя науки-2012».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы гериатрического и терапевтического отделений областного бюджетного учреждения здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», а также используются в учебном процессе на кафедре терапии и общей врачебной практики ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками, содержит клинический пример. Библиография включает 254 источников, в т. ч. 131 отечественный и 123 зарубежных.

Глава 1. ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гериатрические аспекты, определяющие проблемы диагностики и коррекции лечения стабильной стенокардии

Знания гериатрических аспектов кардиологии необходимы не только для современного врача кардиолога и гериатра, но и терапевта и врача общей практики. Следует рассмотреть вопросы, связанные с изменением функций сердечно-сосудистой системы при старении, чтобы осуществлять дифференцированный подбор медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста [58, 108, 116, 119].

Органическое поражение или спазм коронарных артерий, приводящие к дисбалансу между доставкой кислорода и повышенной потребностью миокарда в нем, являются механизмами возникновения стенокардии [5, 7, 15, 26, 30, 107, 174, 234]. Потребность миокарда в кислороде определяется напряжением его стенки, частотой сокращений сердца (ЧСС), сократимостью миокарда и зависит от метаболических процессов, связанных, в том числе, и с трансмембранными токами ионов кальция, от объема желудочков сердца и от величины систолического артериального давления (АД) [34, 61, 63, 64, 141, 154, 207, 241]. Четкое соответствие между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем обеспечивает нормальный метаболизм и функцию клеток [34, 45, 138]. Очевидно, что в основе стенокардии лежат изменения метаболизма миокарда, возникающие из-за нарушения его перфузии. В условиях ишемии синтез АТФ, требующий больших затрат кислорода, оказывается метаболически невыгодным, так как, метаболизм глюкозы в кардиомиоцитах осуществляется путем анаэробного гликолиза и β -окисления

свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к возникновению болей в грудной клетке [69, 86, 105, 108, 154, 222].

Клинические особенности стенокардии у лиц пожилого возраста проявляются в следующем: безболевая ишемия миокарда, вплоть до безболевых инфарктов миокарда; атипичные болевые синдромы: нарастающая одышка, удушье, затруднение глотания, ощущения давления и остановки пищи в пищеводе и за грудиной; меньшая интенсивность, большая продолжительность боли, которые провоцируются более “слабыми” раздражителями (метеочувствительность). Характерно для пожилых холодовая стенокардия, стенокардия *de cubitas*, атипичная вазоспастическая стенокардия, рефрактерная стенокардия. Нарастание симптомов сердечной недостаточности, нарушение ритма и проводимости на фоне приступа, артериальная гипертония часто сопутствуют стенокардии [32, 58, 74].

Особенности течения ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста характеризуются наличием полиорганной недостаточности. У пожилых необходимо выявить и компенсировать сопутствующие заболевания, которые могут сглаживать симптоматику коронарной недостаточности, ослаблять эффективность терапии ИБС, приводить к снижению качества жизни пациентов (сахарный диабет, анемия, гипотиреоз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), деформирующий остеоартроз и остеохондроз) [31, 33, 42, 53, 104, 105, 125, 130, 138, 149, 156, 161, 170].

У больных ИБС пожилого и старческого возраста часто имеются и психоэмоциональные нарушения, которые необходимо учитывать врачу при ведении больных. Среди психических нарушений депрессивные расстройства по частоте устойчиво занимают первое место в гериатрической практике. Наибольшая подверженность депрессиям отмечается в пожилом возрасте (60–75 лет). Женщины этого возраста в три раза чаще обнаруживают признаки депрессии, чем мужчины [10, 17, 33, 135, 140, 163, 189, 204, 240, 244].

Депрессия часто маскируется или провоцируется коморбидными соматическими заболеваниями, что является одной из причин несвоевременной

диагностики психоэмоциональных расстройств у лиц пожилого возраста. Феномен соматизации депрессивных расстройств характерен в пожилом возрасте, так как отмечена связь синдрома хронической боли с депрессией [52, 124, 248]. Степень выраженности клинических проявлений депрессии у пожилых затрудняет их выявление вследствие наличия умеренных и легких психоэмоциональных нарушений в гериатрической практике [35, 70, 152, 157, 160]. Утяжеление проявлений депрессивных расстройств и значительное снижение качества жизни пожилых пациентов связано с последствиями несвоевременной диагностики и лечения их у данной категории больных [71, 147, 158, 164].

На проявления соматического заболевания оказывает негативное влияние сочетание депрессии и ИБС, что приводит к неэффективному контролю течения стенокардии. С другой стороны, уменьшение количества приступов стенокардии, нормализация уровня артериального давления, то есть устранение соматогенного компонента депрессивных расстройств улучшает психоэмоциональное состояние пациентов [136, 137, 159]. Современные исследования доказали важную роль депрессии как независимого фактора риска ИБС [50, 65, 179]. Симптомы депрессии коррелируют с ухудшением функционального класса стенокардии и смертностью больных, снижают качество их жизни [125, 161, 162].

Ограничивает возможности терапии соматической патологии наличие депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста со стабильной стенокардией, вследствие неблагоприятного влияния некоторых кардиологических средств, например бета-адреноблокаторов (БАБ) на проявление депрессивных расстройств, низкой комплаентности пожилых больных с депрессивными проявлениями, что приводит к увеличению потребности в продолжительном стационарном лечении [40, 41].

Одной из причин неадекватного контроля стабильной стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста является недостаточная приверженность пациентов рекомендациям, полученным от врача, в отношении приема препаратов и изменения образа жизни [9, 24, 57].

Во вторичной профилактике хронических заболеваний многими известными авторами признается терапевтическое обучение как подход, позволяющий снизить тяжесть и повысить эффективность контроля заболевания за счет повышения приверженности больных [14, 44].

Школа здоровья для пациентов представляет собой совокупность средств и методов воздействия на пациентов, направленная на повышение уровня их информированности и приверженности к выполнению врачебных назначений для повышения качества жизни, продления жизни, сохранение и восстановление трудоспособности и активного долголетия [72, 91].

В подавляющем большинстве случаев в процессе прогрессирования так называемой хронической ишемии мозга у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих обусловленной атеросклерозом патологией, развиваются нейropsychические расстройства, такие как деменция и депрессия, что затрудняет обучение пациентов [21, 98, 152].

Активное сотрудничество врача и пациента позволит успешно контролировать течение заболевания и обеспечит предупреждение осложнений, продлит жизнь больных и повысит ее качество. В связи с этим чрезвычайно актуальной представляется проблема привлечения пациентов к ответственному самоконтролю заболевания [29].

1.2. ЧСС – предиктор сердечно-сосудистых осложнений и эффективности контроля стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из факторов риска неблагоприятного прогноза ИБС [43, 63, 67, 68, 90].

Крупномасштабное эпидемиологическое Фрамингемское исследования (Framingham study 1987), при 20-летнем наблюдении за 9070 пациентами установило высокую положительную корреляционную связь ЧСС в состоянии

покоя и сердечно-сосудистой смертностью, показало, что ЧСС обратно пропорциональна продолжительности жизни, а высокая частота сердечного ритма – самостоятельный фактор риска атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [30, 61, 102, 136, 142, 211].

В исследовании Venetos A. [234] и С. А. Шальной [23, 121, 123] отмечено, что продолжительность жизни у мужчин с ЧСС выше 80 уд. / мин была на 40% ниже, чем у лиц с ЧСС менее 60 уд. / мин, после учета больших факторов риска (возраст, АД, курение, физическая активность), однако у женщин не было выявлено этой закономерности.

A. Diaz и соавторы [211] у 25000 пациентов с предполагаемым или установленным коронарным атеросклерозом с ЧСС 77–82 ударов в минуту в одном случае и ЧСС ниже 65 ударов в минуту в другом, установили более высокий риск повторных госпитализаций по причине сердечно-сосудистых осложнений в группе больных с высокой ЧСС. При этом повышение вероятности смерти не зависело от факторов риска (пол, возраст, сахарный диабет, гипертензия, масса тела и т.д.). Авторы рассматривают высокую ЧСС в покое как независимый прогностический фактор, индуцирующий разрыв бляшки, ишемию миокарда и острые коронарные события, приводящие к смерти.

В исследовании U. Heidland [190] у 106 больных ИБС были выполнены коронарограммы с интервалом 6 месяцев и была доказана роль в патогенезе коронарного атеросклероза [49]. Регрессионный анализ выявил положительную корреляцию между разрывом атеромы, массой левого желудочка более 270 г и ЧСС свыше 80 ударов в минуту. Высокая ЧСС тесно коррелировала с высокой ригидностью артерий, сниженной растяжимостью, повышенной скоростью пульсовой волны, риском инфаркта миокарда и смерти [105, 130, 139, 170, 196].

R. Ferrari [173] и соавторы провели подсчеты, позволяющие судить о позитивном патофизиологическом эффекте урежения ЧСС в экономии энергетических затрат миокарда, особенно для категорий больных с ИБС, в том

числе со сниженной систолической функцией левого желудочка. С учетом того, что за одно сокращение сердца расходуется около 300 мг аденозинтрифосфата (АТФ), а в течение суток (при средней частоте 70 уд. / мин) сердце сокращается примерно 100800 раз, затраты АТФ в сутки составят около 30 кг, а за год – около 11 тысяч кг. Уменьшение ЧСС всего на 5 уд. / мин экономит затраты АТФ на 5 кг ежедневно или на 1825кг в год. При замедлении ритма сердца минимизируется потребность миокарда в кислороде, в субэндокардиальных зонах миокарда улучшается кровоток, существенно снижается вероятность разрыва бляшки в коронарной артерии, уменьшается риск коронарного события [69, 154, 187].

Снижение ЧСС способствует увеличению толерантности к физической нагрузке, понижению приступов стенокардии, улучшению качества жизни и прогноза [67, 80, 102, 211, 231].

Ишемия миокарда затрагивает и нейрогенный компонент. Теория «акцентированного антагонизма» описывает взаимодействие двух отделов вегетативной нервной системы (ВНС) и их адаптационно-трофическое влияние на функционально-структурное состояние пейсмекеров синусового узла. Недостаток перфузии при ИБС нарушает регуляцию ВНС [3, 13, 75, 111, 159]. Высокая ЧСС в покое свидетельствует о подавлении вагусной или возрастании симпатической активности. Симпатический тонус является определяющим фактором вариабельности сердечного ритма [77, 117, 131, 145]. Ограничение возможностей противодействовать симпатической активации путем вагусных механизмов характерно при сниженной вариабельности сердечного ритма, что приводит к прогрессированию ишемии и риску возникновения жизнеугрожающих аритмий [20, 39, 136, 137, 180].

Контроль ЧСС в реальной клинической практике остается сегодня на низком уровне. Кроме того, в литературе недостаточно данных, отражающих уровень ЧСС и возможность достижения целевой ЧСС, о ее влиянии на клинические проявления стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста.

1.3. Эффективность контроля стабильной стенокардии при применении различных вариантов антиангинальной терапии

Лечение стенокардии преследует две основные цели. Первая – предупреждение возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти предполагает снижение частоты острого тромбоза, замедление прогрессирования атеромы, стабилизацию атеросклеротической бляшки и коррекцию дисфункции желудочков, что, следовательно, увеличивает продолжительность жизни [7, 34, 79]. Снизить частоту осложнений ИБС у пожилых людей позволяет активная антиангинальная, антиагрегантная и гиполипидемическая терапия.

Вторая – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и, таким образом, улучшить качество жизни пациента [124, 125].

Антиангинальную терапию считается эффективной, если симптомы стенокардии исчезают полностью или удается перевести больного в I функциональный класс [6, 47, 80].

Особенностями фармакотерпии гериатрических больных являются: выбор препарата с учетом полиморбидности; максимальная упрощенность схем лечения и уменьшение кратности приема препаратов; начало терапии с малых доз; подбор максимальной терапевтической дозы с учетом функции сердечно-сосудистой системы, почек и печени; высокая вероятность ”синдрома отмены”; учет лекарственного взаимодействия; лечение экстракардиальной патологии; коррекция психического статуса [32, 42, 114].

Риск побочных эффектов, а нередко и сердечных осложнений возрастает, так как переносимость лекарственных средств в пожилом возрасте снижена. Вследствие снижения почечного клиренса, нарушений метаболизма в печени, абсорбции в кишечнике, а также уменьшения чувствительности органов-мишеней с возрастом изменяется фармакокинетика лекарственных препаратов. Побочные эффекты антиангинальных препаратов (гипотония, брадикардия,

нарушения атриовентрикулярной проводимости, снижение сократительной способности миокарда) у пожилых встречаются чаще, чем у молодых больных [7, 56, 60, 86, 88, 75, 93].

Основным классом антиангинальных препаратов являются бета-адреноблокаторы (БАБ), которые снижают риск развития повторного инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую смертность, внезапную смерть после перенесенного острого инфаркта миокарда [26, 43, 61, 90, 102, 121, 138, 170].

Применение БАБ в значительной степени ограничивается, особенно у пожилых пациентов [97, 104, 112, 142, 149]. Лимитирующими факторами являются синусовая брадикардия, замедление синоаурикулярной, атриовентрикулярной, внутрижелудочковой проводимости в меньшей степени, снижение систолической функции сердца, артериальная гипотензия на фоне лечения, бронхоспазм, повышение в крови уровня триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности, депрессия, утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, снижение периферического, почечного и печеночного кровотока [91, 114, 145, 156, 166, 178, 185, 189, 191, 206, 250].

Оптимизация дозы БАБ, обеспечивающая полный антиангинальный эффект и ЧСС 55-60 уд. / мин., рассматривается как обязательное условие проведения лечения стенокардии в алгоритме антиангинальной терапии Европейского общества кардиологов [80].

Но, как показывает реальная клиническая практика, БАБ используются далеко не у всех больных стабильной стенокардией, а в случае их назначения используются неполные дозы препаратов [15, 16, 42, 64, 96, 138, 150, 219, 220,]. В 50% случаев ЧСС превышала 70 уд. / мин у пациентов со стабильной стенокардией, принимающих БАБ, по данным международной программы Euro Heart Survey of Stable Angina [48, 223].

Не совсем ясны причины, по которым значительное число больных получают БАБ в средних и даже минимальных дозах, но эта тенденция прослеживается как в российских, так и зарубежных исследованиях [173, 176, 202]. При лечении стабильной стенокардии врачи рассматривают развитие

брадикардии ($ЧСС \leq 60$ уд. / мин) как проявление побочного и весьма нежелательного явления в реальной клинической практике [4, 15, 49, 185, 191, 194, 225].

В исследовании Альтернатива было обследовано 1938 пациентов в течение двух лет, средний возраст больных 58,5 лет, старше 60 лет было 41,9 % с ИБС. По данным исследования, число больных, принимавших БАБ составило 58%. Выявлен высокий процент прекращения терапии БАБ в течение первого года как по причине низкой эффективности, так и плохой переносимости из-за нежелательных явлений. Средняя ЧСС у наблюдаемых больных составила 82 уд. / мин. Была выявлена связь между ЧСС и числом приступов стенокардии. Средняя ЧСС у больных, принимавших БАБ, была явно выше целевых значений, что в совокупности с частыми приступами стенокардии свидетельствует о неэффективности лечения при относительно низких дозах препаратов [48, 223].

Исследование Альтернатива еще раз подтвердило, что большинство врачей не уделяют должного внимания такому важному показателю, как ЧСС по двум причинам: во-первых ЧСС считается недостаточно воспроизводимым клиническим признаком; во вторых, по мнению врачей, ЧСС является простым маркером симпатического тонуса, а не самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [175, 177, 215, 217, 224]. Однако, остаются неизученными причины неэффективности назначения БАБ в составе антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста [4, 28, 97].

Проведенные многочисленные исследования недостаточно отражают частоту назначения, применяемые дозы БАБ, частоту развития побочного действия БАБ и возможность достижения антиангинального эффекта у лиц пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Невозможность назначения БАБ при наличии сопутствующих заболеваний у пожилых определяет наш интерес к поиску оптимальной схемы антиангинальной терапии у данной категории больных.

Сегодня большой интерес представляют результаты последних исследований, посвященных изучению действия селективного ингибитора I_f -каналов – ивабрадина. Ивабрадин действует на уровне синусового узла, селективно и дозозависимо блокируя I_f -каналы ионного K^+ / Na^+ тока, которые контролируют фазу медленной спонтанной диастолической деполяризации, не влияя на процессы реполяризации желудочков, поэтому исключается влияние на сократительную функцию миокарда [36, 38, 51, 130, 145, 146, 200]. Степень ингибирования I_f -каналов зависит от концентрации ивабрадина и частоты сердечного ритма. При увеличении ЧСС, возрастает эффективность ивабрадина. Исследования показали, что ивабрадин, в отличие от БАБ, не снижает коронарный кровоток, сохраняя адекватную перфузию эндокардиальных слоев миокарда [19, 25, 27, 37, 45, 54, 82, 167, 187].

Антиангинальная эффективность ивабрадина была доказана в крупных рандомизированных исследованиях. Экспертами Европейского общества кардиологов препарат был рекомендован для лечения больных стабильной стенокардией.

Оценивалось влияние ингибитора I_f -каналов ивабрадина на прогноз у больных со стабильной ИБС при синусовом ритме с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в исследовании BEAUTIFUL в конце августа 2008г. [62, 171, 186, 198, 201, 230]. В исследование включали 10 917 больных со стабильной ИБС при синусовом ритме с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), имеющие уровни фракции выброса ЛЖ $\leq 30\%$ и ЧСС более 60 уд. / мин. Кроме того, была выделена подгруппа больных с исходной ЧСС ≥ 70 уд/мин (средний возраст 65 лет, 37% – с сахарным диабетом второго типа, 40% – с метаболическим синдромом), получающие оптимальную стандартную терапию. Во-первых, результаты BEAUTIFUL в группе ивабрадина позволяют отнести повышенную ЧСС (≥ 70 д/мин – для группы больных с хронической ИБС при сниженной систолической функции ЛЖ) к числу несомненных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В группе с исходной ЧСС, превышающей 70 уд. / мин, в сравнении с теми, кто

имел меньшие исходные уровни ЧСС, показана значимо более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, был получен четкий положительный эффект на возможность комбинации ивабрадина с БАБ у больных ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ. В-третьих, назначение ивабрадина в дополнение к оптимальному превентивному лечению (кислота ацетилсалициловая, БАБ, статин, ингибитор АПФ) продемонстрировало снижение частоты развития инфаркта миокарда на 36% и любых коронарных осложнений на 22%, снижало необходимость в реваскуляризации на 30% при стабильном течении ИБС в подгруппе пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд. / мин и систолической дисфункцией ЛЖ [90, 119, 134, 142, 146, 149, 156].

Результаты исследования показали целесообразность применения ивабрадина у пациентов с ограничениями или противопоказаниями к применению БАБ или для совместного назначения с ними, демонстрируя безопасность, в том числе в сочетании с БАБ, что обусловлено высокой клинической эффективностью и переносимостью препарата [26, 66, 89, 128, 134, 153, 214].

Сравнение антиишемической эффективности ивабрадина и атенолола проводилось в рандомизированном двойном слепом международном контролируемом исследовании в параллельных группах INITIATIVE на 939 больных со стенокардией напряжения. Через 1 месяц от начала терапии отмечена большая эффективность ивабрадина по сравнению с атенололом в виде увеличения промежутка времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ и приступа стенокардии [37,219]. При одинаковой степени снижения ЧСС оба препарата по-разному влияют на скорость диастолического расслабления миокарда. Ивабрадин оказывает положительный люситропный эффект, т.е. увеличивает эффективный период диастолы сердца, что сопровождается снижением внутримиокардиального напряжения и увеличением коронарного кровотока [2, 82, 109, 221, 245].

Доказана дополнительная антиишемическая эффективность и отмечена безопасность ивабрадина при совместном назначении с БАБ (атенолол 50 мг) в

4-месячном исследовании ASSOCIATE с участием 880 пациентов со стенокардией среднего возраста. По данным тредмил-теста прирост общей продолжительности выполнения физической нагрузки при лечении ивабрадином и БАБ в 3 раза превысил результат, полученный с использованием одного БАБ. Применение ивабрадина вместе с БАБ достоверно улучшает параметры нагрузочного теста и безопасно у пациентов с ИБС [45, 242, 243].

Аддитивный эффект использования различных комбинаций БАБ, нитратов, антагонистов кальция и ивабрадина у пожилых пациентов подтвержден далеко не во всех исследованиях. До настоящего времени недостаточно получено убедительных доказательств в пользу применения комбинированной терапии БАБ и ивабрадином, об оптимальных схемах дозирования и переносимости терапии. Недостаточно показана эффективность, непонятны сроки и этапы целесообразного применения комбинации БАБ и ивабрадина в терапии пожилых больных с ИБС.

В настоящее время подводят итоги международного, многоцентрового, плацебо контролируемого, двойного слепого исследования SIGNIFY по изучению влияния ивабрадина в дозе 15 мг в сутки на смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной стенокардией без систолической дисфункции ЛЖ. Характеристика больных, включенных в исследование была схожа с регистром CLARIFY и популяцией в исследованиях EUROASPIRE и COURAGE, где были широко распространены и не контролировались такие факторы риска, как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет, ЧСС ≥ 70 уд. / мин. Целью исследования было изучение уровня необходимого урежения ЧСС и его влияние на прогноз ИБС. Однако, не было обнаружено взаимосвязи между ЧСС и первичной конечной точкой, в виде сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда у пациентов со стабильной стенокардией без систолической сердечной недостаточности, хотя зафиксирован выраженный антиангинальный эффект терапии [122, 173, 194, 217, 224].

В литературе недостаточно данных о влиянии добавления ивабрадина к БАБ или назначения ивабрадина при наличии противопоказаний к БАБ на выраженность ангинозного синдрома, значение изменения вариабельности ритма сердца у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Недостаточно разработана определенная схема антиангинальной терапии и критерии оценки ее эффективности, которые позволили бы объективно оценить и повысить качество проводимой терапии, снизить частоту ошибок при подборе терапии, улучшить качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста, разработать модель прогнозирования эффективности и переносимости антиангинальной терапии в зависимости от сопутствующей патологии, вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой системы, когнитивного статуса, качества жизни, информированности и приверженности лечению у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Таким образом, в клинической практике тактика ведения пожилых больных со стабильной стенокардией и выбор методов терапии и диагностики не всегда является оптимальным, потому эта проблема представляется актуальной.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных

Углубленное исследование с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов проведено у 131 больного в возрасте от 60 до 85 лет, находившихся на обследовании и лечении в гериатрическом отделении «ОБУЗ ИКБ им. Куваевых» в период 2009-2013г.г. в связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии. В исследование включались пациенты пожилого и старческого возраста со II и III функциональным классом стенокардии напряжения (ФК), с верифицированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-II А стадии (ст.) и артериальной гипертонией (АГ), которые определяли согласно рекомендациям ВНОК. Диагноз ИБС был верифицирован ранее кардиологом.

В качестве подтверждения ИБС рассматривали перенесенные инфаркт миокарда и / или операции реваскуляризации миокарда, очаговые (рубцовые) изменения на ЭКГ, клинические данные, данные дополнительных методов исследования (холтеровского мониторирования ЭКГ, велоэргометрии, чреспищеводной электрокардиостимуляции), проведенные до включения в исследование.

Критериями исключения считали: возраст моложе 60 и старше 85 лет; нестабильную стенокардию; инфаркт миокарда; операции реваскуляризации миокарда; инсульт, транзиторную ишемическую атаку, перенесенные в последние 6 месяцев; запланированную коронарную реваскуляризацию; различные нарушения ритма; исходные значения ЧСС менее 55 уд. / мин. при отсутствии приема препаратов с отрицательным хронотропным действием; сердечную недостаточность II Б-III ст. или III-IV ФК по NYHA; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; хроническую почечную недостаточность; хроническую печеночную недостаточность; острые инфекционные заболевания; онкопатологию; психические расстройства.

Все больные давали письменное информированное согласие на участие в обследовании. Исследование прошло экспертную оценку и одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.

Средний возраст пациентов составил $73,0 \pm 5,6$ лет. Среди обследованных было 85 женщины (65%) и 46 мужчин (35%). Основную массу составляли пациенты со стабильной стенокардией II ФК – 100 человек (76%) и 31 человек (24%) – со стенокардией напряжения III ФК. Давность заболевания более 5 лет наблюдалась у большинства пациентов, до 5 лет выявлена у 26 человек (19,8%). В анамнезе инфаркт миокарда был зарегистрирован у 47 человек (36%). ХСН 1 ст. была выявлена у 30 человек (22,9%), ХСН 2 А ст. – у 101 человека (77%) и ХСН 1 ФК по NYHA – у 17 человек (13%), 2 ФК по NYHA – у 114 человек (87%).

У подавляющего большинства пациентов имелась коморбидная патология, которая отягощала течение стабильной стенокардии (табл. 1).

Таблица 1

Частота коморбидной патологии у больных,
включенных в исследование

Показатель	абс., n = 131	%
Гипертоническая болезнь	117	89,3
Артериальная гипотония	14	10,7
Хроническая обструктивная болезнь легких 2-3 степени	29	22,1
Бронхиальная астма, контролируемая	12	9,2
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	17	13
Сахарный диабет 2 типа	31	23,7

Ведущей по частоте среди сопутствующих заболеваний оказалась гипертоническая болезнь, которая была зафиксирована у 123 человек (93,9%). Артериальное давление (АД) контролировалась недостаточно. Исходно среднее

систолическое АД (САД) составляло $167,2 \pm 17,1$ мм.рт.ст., среднее диастолическое АД (ДАД) $89,5 \pm 9,4$ мм.рт.ст. Другие коморбидные состояния были выявлены у 95 человек (73,1%), причем у ряда пациентов фиксировалось несколько взаимно отягощающих состояний.

До начала вмешательства контроль стенокардии был неадекватным у всех пациентов. Все пациенты жаловались на возникновение приступов стенокардии в неделю, что в среднем составляло $5,3 \pm 1,8$ приступов. Отмечена высокая частота приступов стенокардии в неделю (более 5 эпизодов) у 62 (47%) больных. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое была $73,8 \pm 7,4$ уд. / мин.

При изучении распространенности факторов риска ИБС среди обследуемых было установлено, что наиболее часто встречались артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела. Так у 68% пациентов уровень холестерина – более 4,5 ммоль/л, средний уровень холестерина составил $6,4 \pm 1,3$ ммоль/л. Избыточная масса тела была зафиксирована у 82 пациентов (62,6%), причем ожирение отмечено у 54 человек (41,2%) из них. Средний ИМТ среди пациентов составил $29,9 \pm 4,5$ кг/м². Курили 32 человека (24,4%). Соблюдали гиполипидемическую диету 12 (9%) больных.

Было проведено простое открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности разных схем антиангинальной терапии в параллельных группах. Сроки визитов и продолжительность наблюдения была обусловлена темпами дозирования в соответствии с инструкцией и достижением максимальных терапевтических доз лекарственных препаратов.

2.2. Дизайн исследования

На 1 этапе проводился анализ частоты назначения и применяемые дозы БАБ, достижения антиангинального эффекта и рекомендуемой ЧСС у

пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией, с последующей оценкой факторов, лимитирующих назначение и подбор адекватной дозы БАБ и других причин неэффективности антиангинальной терапии.

На 2 этапе проводилась оценка эффективности различных вариантов антиангинальной терапии в течение 3 месячного наблюдения.

1 точка (включение в исследование): Включенным в исследование пациентам проводилось терапевтическое обучение и назначалась или корректировалась базисная терапия ИБС и сопутствующей патологии: статины, антиагреганты, нитраты и/или антагонисты кальция, гипотензивная терапия, диуретики (по показаниям). Исходно пациенты разделились на 2 группы по видам пульсурежающей терапии: принимали бисопролол – 73 человека, принимали ивабрадин – 58 больных, поскольку имели противопоказания или отмечали плохую переносимость БАБ. При необходимости через 2 недели увеличивалась доза препаратов с целью достижения целевой ЧСС и полного антиангинального эффекта.

2 точка (1 месяц лечения) – проводился анализ приверженности и переносимости терапии назначенными препаратами и оценка достижения антиангинального эффекта и целевой ЧСС, коррекция дозы препаратов.

В зависимости от пульсурежающей терапии пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты, не имевшие противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов (БАБ), были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2:1. Группу 1 составили 47 человек, которые получали бисопролол в необходимых дозах для достижения целевой ЧСС. В группу 2 входили 26 человек, которым через 1 месяц приема бисопролола в дозе $6,2 \pm 2,1$ мг в сутки, добавляли ивабрадин в дозе 5-10 мг в сутки, в зависимости от исходных значений ЧСС, с титрованием дозы последнего до достижения целевой ЧСС. Пациенты 3 группы (58 человек), которые имели противопоказания или отмечали плохую переносимость БАБ, продолжали принимать ивабрадин с постепенным титрованием дозы до целевой ЧСС.

3 точка (2 месяца лечения) – увеличение дозы назначенных препаратов с целью достижения целевой ЧСС и полного антиангинального эффекта (согласно рекомендациям о возможности увеличения дозы ивабрадина через 4 недели лечения).

4 точка (3 месяца лечения) – проводилась оценка эффективности антиангинальной терапии, качества жизни, информированности и приверженности лечению.

Контроль стенокардии и эффективность лечения оценивали через 1 и 3 месяца по следующим критериям:

- снижение частоты ангинозных приступов в неделю;
- увеличение доли пациентов с частотой ангинозных приступов менее 5 в неделю;
- уменьшение количества короткодействующего нитроглицерина, принятого за неделю, с целью купирования приступов;
- достижение целевой ЧСС (55-60 уд./мин.);
- динамика суточной ишемии (СИМ) миокарда по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы;
- состояние вегетативного баланса по данным variability сердечного ритма (VРС);
- динамика качества жизни;
- изменение эмоционального статуса;
- повышение информированности о заболевании и приверженности лечению.

2.3. Методы обследования

Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВНОК [35]:

- клиническое обследование больных и выявление основных факторов риска развития и прогрессирования ИБС,

- общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий холестерин, триглицериды, креатинин, калий, сахар, трансаминазы),
- электрокардиография (ЭКГ),
- самомониторирование АД,
- тест 6 минутной ходьбы,
- холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

В дополнение к стандартному обследованию проводились:

- исследование variability ритма сердца (BPC) на аппаратно-программном комплексе «Валента» в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (2005) [39, 75, 77, 131, 180],
- оценка когнитивного статуса пациентов пожилого и старческого возраста с помощью теста Mini-mental State Examination (MMSE) [177, 197],
- изучение эмоционального статуса в динамике по шкале Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) [106, 183],
- изучение качества жизни в динамике с помощью опросника Medical Outcomes Study: 36-Item Short Form Survey (MOS SF-36) [98, 161, 253, 254],
- изучение информированности пациентов о заболевании и приверженности лечению по специально разработанным анкетам и «Дневникам пациента»,
- прогнозирование эффективности антиангинальной терапии методом бинарной логистической регрессии [95].

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили регистратором Cardiotens EC-3H ECG (Meditech, Венгрия) исходно и через 3 месяца лечения. При ХМ ЭКГ определяли продолжительность суточной ишемии миокарда (СИМ), число эпизодов ишемии миокарда (ИМ) в сутки, глубину ишемического смещения сегмента ST, динамика значений ЧСС среднесуточной, ЧСС минимальной и максимальной за сутки. Ишемическими изменениями ЭКГ считали горизонтальную или косовосходящую депрессию сегмента ST более

1 мм на расстоянии 0,08 от точки J продолжительностью не менее 60с, подъем сегмента ST на 2 мм [80].

Исследование variability ритма сердца проводилось на аппаратно-программном комплексе «Валента», что позволило оценить:

- функциональное состояние организма и его динамику на основе определения параметров вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции;
- выраженность адаптационного ответа организма при воздействии различных стрессоров: высокие адаптационные резервы, средние, низкие, срыв адаптации;
- прогноз эффективности лечения.

Спектральный анализ ВРС проводили в соответствии с Международными рекомендациями и Российскими рекомендациями [20, 39, 111, 159]. Обследование выполнялось при комфортной температуре в помещении, исключая действие раздражающих факторов, после 15 минутного отдыха пациента. Проводилась фоновая проба – запись ЭКГ в отведениях I, II и aVF в течение не менее 5 минут в положении пациента лежа на спине, а также активная ортостатическая проба (АОП).

Определялись следующие спектральные показатели ВРС [75, 76, 180]:

TP (total power) – общая мощность спектра колебаний длительности RR интервалов (мс^2);

VLF (very low frequency) – мощность спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты 0,003-0,04 Гц (мс^2);

LF (low frequency) – мощность спектра в диапазоне колебаний низкой частоты 0,04-0,15 Гц (мс^2);

HF (high frequency) – мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты 0,15-0,4 Гц (мс^2);

LF nu и HF nu – мощность спектра в диапазоне колебаний низкой и высокой частоты в нормализованных единицах, определяющаяся по формулам:

$$\text{LF nu} = \text{LF}/(\text{LF}+\text{HF}) \text{ и } \text{HF nu} = \text{HF}/(\text{LF}+\text{HF});$$

LF/HF – отношение, характеризующее симпато-парасимпатический баланс (при LF/HF менее 0,5 констатировалась относительная ваготония, при LF/HF более 1,5 – относительная симпатикотония, в остальных случаях симпато-парасимпатический баланс считался уравновешенным);

Для оценки реактивности вегетативной нервной системы (ВНС) проводили активную ортостатическую пробу (АОП).

С помощью коэффициента 30/15 (К 30/15) – соотношение длительности максимального и минимального RR интервалов переходного процесса при выполнении АОП оценивали парасимпатическую реактивность. Парасимпатическая реактивность считалась нормальной при К30/15 от 1,2-1,3. Симпатическая реактивность оценивалась по приросту соотношения LF/HF при АОП. В норме прирост LF/HF при АОП должен составлять 300-600% от уровня покоя [75].

Качество жизни пациентов исследовали исходно и через 3 мес. лечения с помощью опросника Medical Outcomes Study: 36-Item Short Form Survey (MOS SF-36) [253, 254].

Оценивались показатели, полученные при анкетировании больных по каждой из 8 шкал:

1. Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой ограничено выполнение физических нагрузок (ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей, самообслуживание) из-за состояния здоровья, по мнению пациента. Интерпретация: прямая связь – чем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он может выполнить, тем выше значение шкалы.
2. Role Physical (RP) – ролевое функционирование (выполнение будничной деятельности). Обратная связь: чем меньше проблемы со здоровьем ограничивают повседневную деятельность, по мнению пациента, тем показатель выше.

3. Bodily Pain (BP) – интенсивность боли. Обратная связь: чем меньше значение шкалы, тем больше, по мнению респондента, боль ограничивает повседневную деятельность.
4. General Health (GH) – общее состояние здоровья, оцененное респондентом в настоящее время. Прямая связь: чем больше показатель, тем лучше пациент оценивает своё здоровье в целом.
5. Vitality (VT) – жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии). Прямая связь: чем выше респондент оценивает свой жизненный тонус, т.е. больше времени за последнее время он ощущал себя бодрым и полным сил, тем выше значение шкалы.
6. Social Functioning (SF) – социальное функционирование, отражает степень, в которой ограничена, по мнению пациента, социальная активность (общение) из-за физического или эмоционального состояния здоровья. Прямая связь: чем лучше респондент оценивает уровень своих социальных связей, тем выше показатель по данной шкале.
7. Role-Emotional (RE) – ролевое функционирование, предполагающее оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Обратная связь: если, по мнению респондента, его эмоциональное состояние не влияет на повседневную деятельность, показатель по шкале будет высоким.
8. Mental Health (MH) – психическое здоровье, характеризует настроение (счастье, спокойствие, умиротворенность и пр.) за последнее время. Прямая связь: чем лучше настроение было у респондента, т.е. он больше времени за последнее время чувствовал себя спокойным и умиротворенным, тем выше показатель.

Совместно с психиатром и неврологом ОБУЗ ИКБ «им. Куваевых» изучали когнитивный и эмоциональный статус пациентов пожилого и старческого возраста. Тест Mini-mental State Examination (MMSE), представляющий собой короткий опросник из 30 пунктов, использовали для выявления (скрининга) умеренных когнитивных нарушений или дементных

нарушений. Для прохождения теста обычно требовалось около 10 минут, в ходе которых оценивали арифметические способности человека, память и ориентирование. Чем ниже итоговый балл, тем более выражены когнитивные нарушения. Результаты теста трактовались с помощью психиатра следующим образом:

- 28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций,
- 24 – 27 баллов – умеренные когнитивные нарушения,
- менее 23 балла – дементные нарушения.

Эмоциональный статус совместно с психиатром оценивали с помощью шкалы Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) [186]. Сумма баллов по первым 17 пунктам шкалы Гамильтона соответствовала:

- менее 7 баллов – отсутствие депрессивных проявлений,
- 7–16 – малый депрессивный эпизод,
- выше 16 баллов – большой депрессивный эпизод.

Метод анкетирования применялся для выявления информированности о заболевании и приверженности к лечению. Была разработана анкета для пациентов пожилого и старческого возраста, включающая вопросы о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их влиянии на прогноз ИБС, целях и принципах немедикаментозного и медикаментозного лечения, о приверженности пациентов к лечению.

По вопросам анкеты определяли уровень осведомленности в баллах: 1 балл – знания пациентов неполные, 2 балла – знания достаточные. Высокая информированность соответствовала сумме в 9-10 баллов; средняя – 5-8 баллов; низкая – менее 3 баллов (приложение).

Пациенты были привержены к лечению, если выполняли все рекомендации врача в полном объеме. В противном случае считалось, что пациент не привержен к лечению. Динамика информированности о заболевании и приверженности к лечению оценивалась до и после проведения терапевтического обучения.

2.4. Методика проведения терапевтического обучения пациентов пожилого и старческого возраста в «Школе здоровья коронарных больных»

Всем пациентам проводилось терапевтическое обучение по специально разработанной нами для лиц пожилого и старческого возраста программе на основании данных информированности о заболевании и приверженности к лечению, с учетом руководства ВНОК «Школа здоровья. Стабильная стенокардия», под редакцией Р.Г. Оганова [44, 91].

Была разработана содержательная часть занятия и педагогические технологии обучения. Каждое занятие включало следующие этапы:

1. С целью установления мотивации на обучение и применение полученных знаний определяли актуальность и значимость для каждого пациента изучаемой темы (актуализация);
2. В приемлемой для пациентов форме разъясняли информацию о причинах заболевания, целях и методах лечения (информационный раздел);
3. Обучение методам самоконтроля заболевания при выработке практических навыков у пациентов (активная часть занятия);
4. Анализ принятой пациентами информации с целью построение индивидуального образовательного маршрута, повторного обсуждения недостаточно усвоенного материала (рефлексивные установки).

ТО пациентов пожилого и старческого возраста проводилось при включении в исследование, через 1 и 3 месяца наблюдения, под контролем уровня информированности и приверженности методом анкетирования. При проведении повторных занятий анализировались и корректировались навыки по самоконтролю заболевания.

Тематика групповых занятий и индивидуального терапевтического консультирования в «Школе здоровья коронарных больных»:

Занятие 1. Что нужно знать о стабильной стенокардии. Причины, факторы риска ее развития, клинические симптомы.

Занятие 2. Что нужно знать, если стабильная стенокардия сочетается с артериальной гипертензией.

Занятие 3. Неотложные ситуации при ИБС. Средства первой помощи.

Занятие 4. Факторы риска, влияющие на развитие заболевания и прогноз. Основные способы коррекции модифицируемых факторов риска. Основы здорового питания.

Занятие 5. Что нужно знать о целях и принципах лечения стабильной стенокардии. Лекарственные средства, влияющие на прогноз заболевания.

Занятие 6. Индивидуальное обучение методике измерения артериального давления и частоты пульса.

Занятие 7. Индивидуальное обучение грамотному заполнению «Дневника пациента со стабильной стенокардией»

Занятие 8. Построение индивидуальных планов по снижению факторов риска заболевания.

Занятие 9. Индивидуальное обучение, направленное на повышение приверженности к выполнению назначений врача. Как не забыть вовремя принять таблетку.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 8 от 02.12.09).

2.5. Статистическая обработка результатов

Математическая обработка материала проведена с помощью программы «Statistica-8.0» [96] с использованием методов параметрической (критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни, критерий согласия χ^2 корреляционный анализ по Спирмену). Статистически значимыми считали результаты при

$p < 0,05$. Для определения предикторов и создания прогностической модели эффективности антиангинальной терапии применялся метод бинарной логистической регрессии. На основании регрессионных коэффициентов для установленных предикторов рассчитывали вероятность наступления события (P) по формуле: $P = 1/(1 + e^{-Z})$, где $Z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$, где X_1 – значения независимых предикторов, b_1 – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a – некоторая константа, e – математическая константа ($e \approx 2,72$). Считали, что событие не наступит при $p < 0,05$, иначе – предполагали наступление события [95].

Глава 3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

3.1. Характеристика информированности о заболевании и приверженности к лечению пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией в зависимости от их социально-психологического статуса

На первом этапе исследования методом анкетирования проанализировали уровень знаний пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их влиянии на прогноз ИБС, целях и принципах лечения стенокардии.

Распространенность факторов риска ИБС, выявленных врачами при объективном обследовании и уровень информированности о них пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией представлены на рис. 1.

Среди факторов риска ИБС пациенты чаще всего указывали на повышенное артериальное давление (АД) и высокий уровень холестерина. Курили 32 человека (24,4%), из них знали о неблагоприятном влиянии никотина на прогрессирование атеросклеротического процесса треть больных. Большинство пациентов не были информированы о роли правильного питания и режима физической активности. Незначительное количество больных (29,6%) считали ожирение фактором риска ИБС. Большинство пациентов (82%) не знали о необходимости достижения и контроля ЧСС в пределах 55-60 уд./мин для улучшения клинических проявлений и прогноза ИБС.

Были выявлены не только низкий уровень знаний пациентов, но и диссоциация оценки имеющихся у больного факторов риска заболевания, по

мнению пациента и врача. Вследствие низкой информированности многие больные не уделяли внимание коррекции имеющихся у них факторов риска ИБС (рис. 1).

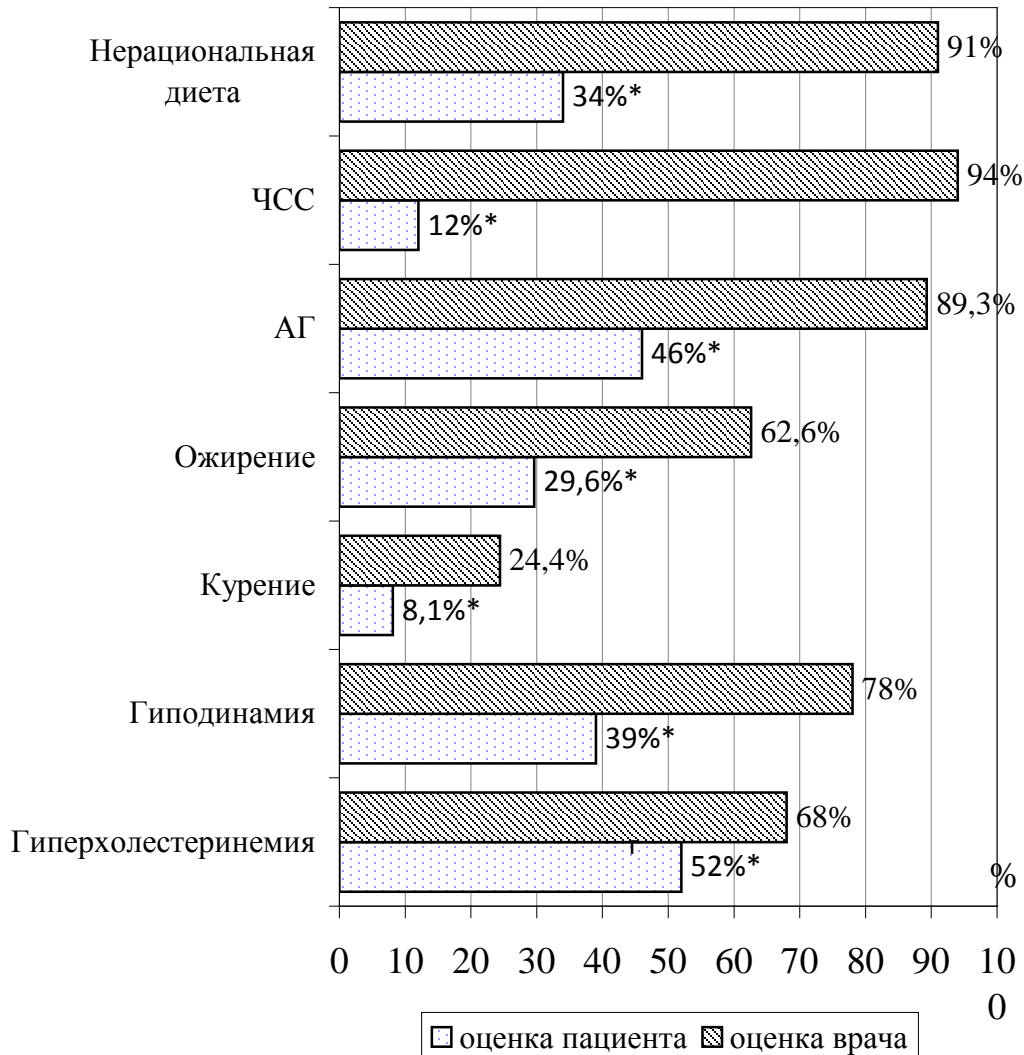


Рис. 1. Факторы риска ишемической болезни сердца, выявленные врачом, и уровень информированности о них у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией

Примечание: *– статистическая значимость различий между оценкой врача и пациента, $p < 0,05$.

При оценке информированности о целях и принципах медикаментозного лечения стенокардии было выявлено, что пациенты пожилого и старческого возраста считали основной целью лечения – уменьшение количества болевых

приступов 61 человек (46,4%), только 33 человека (25%) указывали на профилактику осложнений, остальные не смогли ответить на данный вопрос.

О механизме действия БАБ урезать ЧСС и таким способом снижать количество стенокардитических болей информированы 40 (30,5%) больных. Незначительная доля больных (22%) была осведомлена о необходимости приема БАБ и статинов.

Знали о методах самоконтроля заболевания, таких как измерение АД и пульса 59 человек (45%). Ежедневно контролировали АД 60 пациентов (46%), пульс - 39 человек (30%). Вели дневники самоконтроля заболевания 17 больных (13%).

Таким образом, с учетом всех критериев оценки высокий уровень информированности о заболевании наблюдался у 8 пациентов (6%), средний уровень информированности – у 14 человек (11%), низкий уровень – у 109 пациентов (83%) пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Проведенное изучение степени информированности лиц пожилого и старческого возраста показало, что более половины пациентов испытывают недостаток знаний о факторах риска ИБС, целях и методах лечения стабильной стенокардии, не владеют методами самоконтроля заболевания, что определяет необходимость их терапевтического обучения. На основании выявленных аспектов недостаточной информированности было дополнено содержание и методика преподавания в «Школе здоровья для коронарных больных» для пациентов пожилого и старческого возраста.

При анализе приверженности пациентов к лечению оказалось, что выполняют все рекомендации врача 39 человек (30%), тогда как следовали рекомендациям врача не в полном объеме 92 человека (70%).

Результаты проведенной оценки приверженности к медикаментозному лечению пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией представлены в таблице 2.

Выяснилось, что значительная доля пациентов пожилого и старческого возраста не выполняла рекомендации врача по приему БАБ и статинов.

Пользовались БАБ только при ухудшении самочувствия 11 человек (17,5%), самостоятельно отменили их, вследствие плохой переносимости, 14 человек (22%) из 63 больных (48%), которым БАБ были назначены. Более высокая приверженность была отмечена к приему нитратов, ацетилсалициловой кислоты, ИАПФ и миокардиальных цитопротекторов.

Таблица 2

Приверженность к медикаментозному лечению пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией

Группы лекарственных средств (ЛС)	Пациенты, которым были назначены ЛС, абс. (%) n = 131	Пациенты, приверженные лечению, абс. (%)
БАБ	63 (48%)	38 (60,3%)
Аспирин	129 (98,5%)	120 (93%)
И АПФ	119 (90,8%)	100 (84%)
Статины	122 (93%)	27 (22%)
Нитраты	31 (23,6%)	23 (74,2%)
Миокардиальные цитопротекторы	88 (67%)	80 (91%)

В качестве причин низкой приверженности к лечению пациенты пожилого и старческого возраста называли: неэффективность лекарственной терапии – 19 больных (20,7%), развитие побочных эффектов лекарственных средств – 26 человек (28,3%), забывчивость регулярного приема препаратов – 12 человек (13%), высокую стоимость препаратов – 8 человек (8,7%), необходимость одновременного приема нескольких лекарственных средств – 27 человек (29,3%).

Была выявлена корреляционная взаимосвязь уровня приверженности к лечению со степенью информированности о заболевании ($r = 0,73$). Таким образом, причиной недостаточной приверженности к лечению пациентов

пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией являлась низкая информированность о целях и методах лечения стенокардии.

В ходе работы была проанализирована взаимосвязь приверженности к лечению с эффективностью контроля стенокардии. У пациентов с частотой стенокардических болей в неделю более 5 эпизодов ($7,2 \pm 1,1$ приступов) отмечался достоверно более низкий уровень информированности о заболевании $2,5 \pm 1,3$ баллов и низкая приверженность к лечению (18%), по сравнению с пациентами с частотой приступов стенокардии менее 5 эпизодов в неделю ($1,8 \pm 1,3$ эпизодов), уровень информированности которых составлял $5,1 \pm 1,4$ баллов ($p < 0,05$) и приверженность лечению у 30% ($p=0,02$). При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявили наличие корреляционных взаимосвязей уровня приверженности со средней частотой стенокардических болей в неделю ($r=0,20$) и с продолжительностью СИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ ($r = 0,74$). Следовательно, при низкой информированности о заболевании и приверженности к лечению пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается неэффективный контроль стенокардии.

Таким образом, формирование в ходе ТО достаточной информированности о заболевании и приверженности к лечению позволит повысить эффективность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Для большинства пациентов пожилого и старческого возраста характерно наличие когнитивных и депрессивных нарушений, которые были верифицированы с помощью психиатра и психолога. По данным MMSE теста у 23 человек (17,8%) не выявили когнитивных нарушений. Умеренные когнитивные нарушения наблюдались у 75 пациентов (56,8%). Дементные нарушения встречались у 33 человек (25,4%). Те или иные депрессивные проявления были выявлены у 114 пациентов (87 %).

Была определена ассоциация степени информированности о заболевании и приверженности к лечению с социально-психологическими характеристиками лиц пожилого и старческого возраста.

Средний балл информированности о заболевании по анкете у пациентов пожилого и старческого возраста с умеренными когнитивными нарушениями составлял $3,4 \pm 1,6$, что соответствовало низкому уровню информированности, в отличие от пациентов без нарушений когнитивной сферы – $4,6 \pm 1,2$ балла, что соответствовало среднему уровню информированности, $p = 0,03$. Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем информированности и баллом по шкале MMSE ($r = -0,28$).

В полном объеме выполняли назначения врача 10 пациентов без когнитивных нарушений (43,5%), что достоверно выше по сравнению с пациентами с умеренными когнитивными нарушениями, которые были привержены лечению в 32% случаев (24 человека, $p < 0,05$), и пациентами с дементными нарушениями, которые были привержены к лечению соответственно в 15,2% случаев (5 человек, $p < 0,02$).

Средний балл информированности о заболевании у пациентов с депрессивными проявлениями составлял $3,2 \pm 1,8$ и был достоверно ниже, чем у пациентов без таковых ($5,3 \pm 1,4$, $p=0,01$). Высокая приверженность к лечению зафиксирована у всех пациентов с баллом по шкале HDRS менее 7. В группе пациентов с депрессивными проявлениями были привержены лечению 13 человек (11%). При проведении корреляционного анализа по Спирмену определена взаимосвязь депрессивных проявлений с низкой приверженностью к лечению ($r= -0,24$).

Кроме того, выявлена ассоциация между информированностью о заболевании и приверженностью к лечению с показателем качества жизни по шкале физического функционирования ($r=0,18$), который отражает снижение повседневной физической активности.

Резюме: определена взаимосвязь низкого уровня информированности о заболевании и приверженности лечению с эффективностью контроля стенокардии и социально – психологическими характеристиками пациентов пожилого и старческого возраста.

3.2. Терапевтическое обучение как один из способов повышения эффективности терапии

Прошел ТО 131 пациент пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией в адаптированной «Школе здоровья коронарных больных». Перед проведением ТО больные были разделены на 3 группы в зависимости от когнитивного статуса: 1 группа – пациенты без когнитивных нарушений; 2 группа – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; 3 группа – пациенты с дементными нарушениями.

Все пациенты 1 и 2 групп прошли ТО в «Школе здоровья коронарных больных» по специально разработанной нами для данного контингента программе на основании данных информированности о заболевании и приверженности к лечению лиц пожилого и старческого возраста. Программа разработана с учетом руководства ВНОК «Школа здоровья. Стабильная стенокардия», под редакцией Р.Г. Оганова [46, 92].

Образовательная программа предусматривала ежедневные групповые занятия с пациентами 1 группы. Пациентам 2 группы после групповых занятий дополнительно проводили индивидуальное терапевтическое консультирование, поскольку уровень информированности после ТО в «Школе» был ниже, чем у пациентов 1 группы. У пациентов 3 группы проводилось индивидуальное терапевтическое консультирование родственников.

Группу для ТО формировали в зависимости от когнитивного статуса, не более чем из 5–7 пациентов. Продолжительность занятия не более 30 минут. Групповое обучение базировалось на совместном обсуждении с пациентами основных теоретических вопросов клинического течения стенокардии, лечения заболевания, с анализом понимания и усвоения материала и обязательным практическим тренингом. Проведение ТО во 2 группе отличалось акцентом на индивидуальную направленность терапевтического консультирования

пациентов, меньшей продолжительностью по времени одного занятия и формированием практических навыков самоконтроля заболевания.

Были подготовлены для пациентов разнообразные средства для самоконтроля: тонометр, дневник оценки измерений АД и пульса, разработан дневник оценки клинической симптоматики, в котором отражали количество эпизодов стенокардических болей в день и в неделю, количество принимаемого нитроглицерина для купирования болей в день и в неделю.

В результате ТО достоверно увеличилась доля больных с высоким уровнем информированности с 6% до 41% ($p < 0,05$) и средним уровнем информированности с 11% до 55% ($p < 0,05$) за счет уменьшения доли пациентов с низким уровнем информированности с 83% до 4% ($p < 0,05$).

После ТО увеличилась доля пациентов, осведомленных о факторах риска ИБС с 60 (45,8%) до 114 (87%) человек, ($p < 0,05$). ТО привело к повышению доли больных, осведомленных о целях терапии стенокардии с 56 (42,7%) до 110 (84%).

Динамика приверженности пациентов к коррекции факторов риска ИБС представлена на рисунке 2.

Отмечен рост числа больных, ограничивающих потребление животных жиров и холестерина с пищей, соблюдающих двигательный режим, ежедневно измеряющих АД и контролирующих ЧСС. В меньшей степени удалось повлиять на отказ от курения и снижение веса у пациентов пожилого и старческого возраста (рис.2).

Увеличилась доля больных, принимающих статины с 22% до 84% человек, что способствовало снижению уровня холестерина через 3 мес. с $6,4 \pm 1,3$ ммоль/л до $4,7 \pm 1,5$ ммоль/л и достижению целевых уровней холестерина в 12% случаев. Увеличилась доля пациентов, регулярно принимающих рекомендованные гипотензивные препараты, что способствовало достижению целевого уровня АД у 125 (95%) больных.

В результате обучения большая доля пациентов освоила навыки самоконтроля заболевания. Стали правильно ориентированы в целевых уровнях

ЧСС и ежедневно контролировали ее 106 больных (80,9%). Регулярно измеряли АД 124 (94,6%) больных. Вели дневники самоконтроля заболевания 102 (77,8%) пациентов.

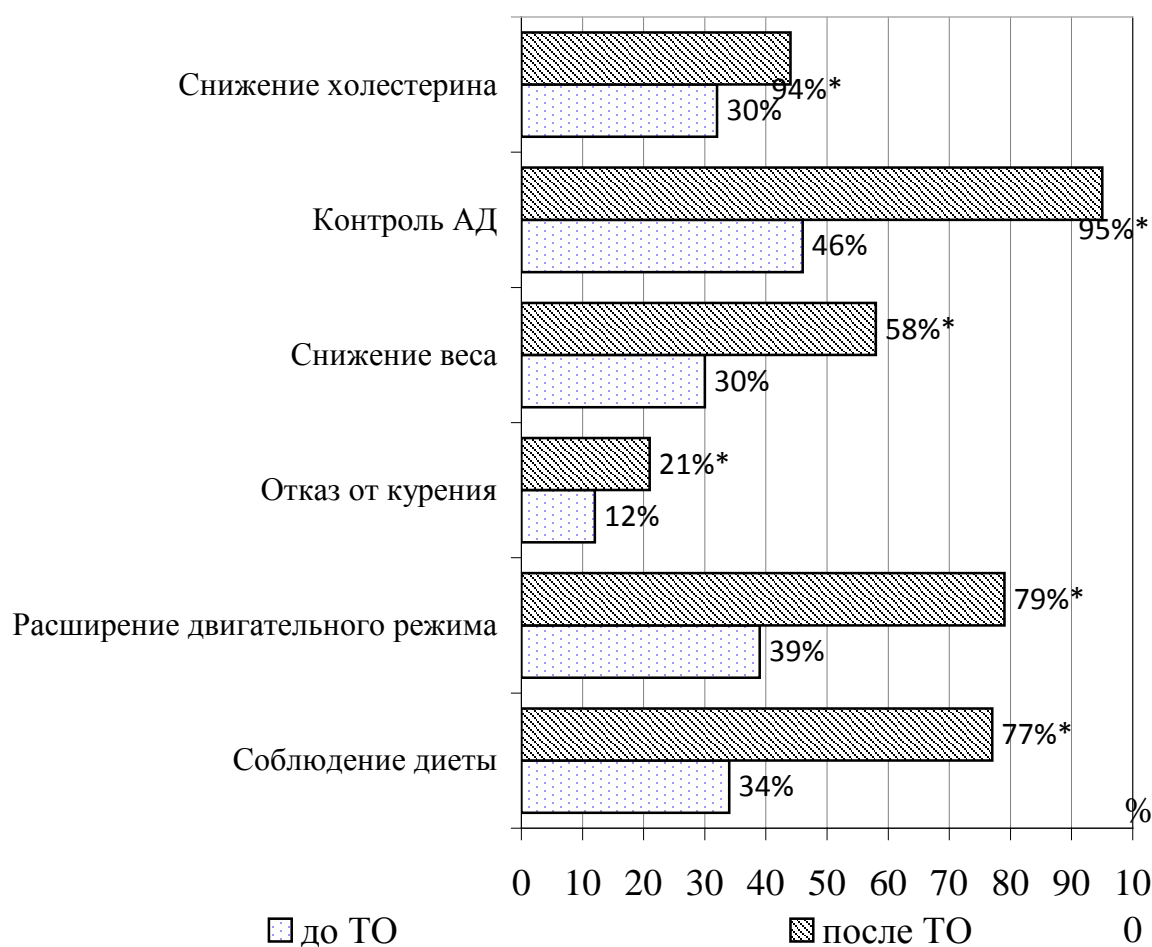


Рис. 2. Динамика приверженности пациентов пожилого и старческого возраста к коррекции факторов риска ишемической болезни сердца

Примечание: * – статистическая значимость различий до и после терапевтического обучения, $p < 0,05$.

Таким образом, ТО в «Школе здоровья коронарных больных» способствовало модификации образа жизни у значительной части пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией за счет достижения высокого уровня информированности о них. Повышение информированности о целях терапии, необходимости поддержания ЧСС на уровне 55-60 уд./мин способствовало росту приверженности пациентов к

медикаментозному лечению. Стали регулярно принимать назначенные врачом препараты 126 больных (96%).

Динамика информированности о заболевании и приверженности к лечению пациентов пожилого и старческого возраста после проведения ТО в зависимости от когнитивного статуса представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика информированности о заболевании и приверженности к лечению пациентов пожилого и старческого возраста после проведения терапевтического обучения в зависимости от когнитивного статуса

Группы пациентов	Информированность , абс. (%)		Приверженность, абс. (%)	
	до ТО	после ТО	до ТО	после ТО
Без когнитивных нарушений, n = 23	2 (8,7%)	21 (93%)*	10 (43,5%)	22 (96%)*
Умеренные когнитивные нарушения, n = 75	3 (4%)	47 (63%)*	24 (32%)	68 (90,6%)*
Дементные нарушения, n = 33	2 (6%)	3 (9%)	5 (15,2%)	24 (72,7%)*

Примечание: * – статистическая значимость различий до и после ТО, $p < 0,05$.

Оказалось, что достоверно увеличивается доля пациентов информированных о заболевании и приверженных лечению, как среди лиц без когнитивных нарушений, так и с умеренными когнитивными нарушениями. У пациентов с дементными нарушениями достоверно увеличилась только приверженность лечению за счет обучения родственников.

Резюме: проведение ТО по адаптированной программе с учетом когнитивного статуса у лиц пожилого и старческого возраста повышает приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, что создает благоприятные условия для эффективного контроля стенокардии и подбора медикаментозной терапии.

Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

4.1. Проблемы подбора эффективной антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста

До начала вмешательства доля пациентов с частотой приступов стенокардии менее 5 в неделю составляла 69 пациентов (53%). Средняя частота стенокардических болей в неделю была $5,3 \pm 1,8$ эпизодов. Средняя ЧСС в покое составляла $73,8 \pm 7,4$ уд./мин. Доля пациентов, имевших целевой уровень ЧСС 55-60 уд./мин на фоне какой-либо пульсурежающей терапии до начала вмешательства 23 человека (17,5%). Это свидетельствовало о неэффективном контроле заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Для определения причин неэффективности антиангинальной терапии анализировали применяемые на амбулаторном этапе схемы пульсурежающей терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Выявлено, что в состав схем антиангинальной терапии до включения в исследование входили БАБ у 63 (48%) больных. При анализе пульсурежающего эффекта было установлено, что средняя ЧСС покоя составляла $70,2 \pm 4,8$ уд./мин на фоне приема биспролола в средней дозе $4,7 \pm 1,1$ мг/сут, что не соответствовало рекомендуемому уровню достижения ЧСС 55-60 уд./мин. У пациентов пожилого и старческого возраста ЧСС покоя на фоне приема биспролола соответствовала целевому уровню у 13 (20,3%) человек.

При наличии коморбидной патологии (бронхиальной астмы, ХОБЛ, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей) использовались

ЧСС-урежающие препараты группы недигидропиридиновых антагонистов кальция у 26 (20%) пациентов и ивабрадин у 3 (2,3%).

На фоне приема недигидропиридиновых антагонисты кальция целевая ЧСС была зафиксирована лишь у 3 человек (11,5%). Средняя ЧСС покоя составляла $76,9 \pm 7,9$ уд/мин. Целевой уровень ЧСС на фоне приема ивабрадина был выявлен у 1 из 3 пациентов (33,3%).

Таким образом, БАБ до включения в исследование использовались недостаточно в составе антиангинальной терапии у больных пожилого и старческого возраста, у большинства пациентов не была достигнута целевая ЧСС вследствие назначения неадекватно низких доз пульсурежающих препаратов.

В ходе исследования БАБ были назначены 73 (55,7%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Трудности подбора лечения и достижения эффективного контроля стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста были связаны с наличием лимитирующих факторов назначения и повышения дозы БАБ, среди которых выявили противопоказания к назначению БАБ – у 58 (44,3 %) пациентов, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)- у 29 (22,1%) больных; бронхиальная астма- у 12 (9,2%) человек; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК)- у 17 (13%) пациентов.

При попытке увеличения дозы БАБ развивались побочные явления у 22 человек (30%) такие как: артериальная гипотония у 8 (11%) человек, атриовентрикулярная блокада 1-2 ст. у 2 (2,7%) пациентов и брадикардия у 3 (4,1%) человек, бронхообструкция у 6 (8,2%) больных, перемежающаяся хромота у 3 (4%) человек.

Таким образом, не всем пациентам пожилого и старческого возраста удается назначить БАБ в адекватных дозах для достижения целевой ЧСС в связи с наличием коморбидной патологии. При попытке увеличения дозы БАБ в соответствии с рекомендациями у каждого третьего больного возникают побочные эффекты, что ограничивает подбор эффективных доз БАБ.

Был проведен анализ эмоционального статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией. При оценке по шкале Гамильтона у 114 (87 %) лиц пожилого и старческого возраста общий балл составлял более 7, что свидетельствовало о нарушении эмоционального статуса. Общий балл по шкале Гамильтона (HDRS) более 16 наблюдался у 65 (49,3%) пациентов, что соответствовало большому депрессивному эпизоду. Общий балл от 7 до 16 по HDRS зафиксирован у 49 (37,1%) пациентов, что соответствовало малому депрессивному эпизоду. Таким образом, депрессивные проявления наблюдались у значительной доли пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

Была сопоставлена выраженность стенокардического синдрома и депрессивных проявлений (табл. 4).

Таблица 4

Характеристики стенокардического синдрома
в зависимости от выраженности депрессивных проявлений

Показатель	Балл по HDRS	
	Менее 7, n=17	Более 16, n=65
Средняя частота стенокардических болей в неделю, абс.	4,0 ± 0,8	6,5 ± 1,3 *
Пациенты с частотой приступов менее 5 эпизодов в неделю, абс. (%)	12 (70,6%)	16 (24,6 %)*
Количество нитроглицерина в неделю, таб.	4,5 ± 0,6	6,6 ± 1,5*
Количество эпизодов ишемии миокарда, абс.	45,6 ± 4,8	59,1 ± 2,3*
Длительность суточной ишемии миокарда, мин	6,3 ± 5,4	7,5 ± 5,3*

Примечание: * – статистическая значимость различий между группами, $p < 0,05$.

У лиц пожилого и старческого возраста при наличии балла по HDRS более 16, что соответствовало большому депрессивному эпизоду, наблюдалась большая выраженность стенокардитического синдрома, что свидетельствовало о меньшей эффективности контроля заболевания, по сравнению с пациентами

пожилого и старческого возраста с баллом по HDRS менее 7, т. е. без депрессивных проявлений, при сопоставимой тяжести коронарной недостаточности.

Полученные результаты соответствуют данным литературы о том, что сочетание депрессивных расстройств и ИБС оказывает негативное влияние на проявления соматического заболевания [10, 17, 36, 51]. Нами уточнена высокая частота и выраженность эмоциональных проявлений у пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией в пожилом возрасте и их влияние на частоту ангинозных приступов.

Резюме: выявлен ряд причин неэффективности антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста:

- наличие коморбидной патологии у пожилых пациентов, лимитирующей назначение оптимальных доз БАБ, позволяющих достичь целевой ЧСС и контроля стенокардии;
- развитие побочных эффектов при попытке увеличения дозы БАБ;
- наличие депрессивных нарушений, ассоциированных с частотой ангинозных болей.

4.2. Сравнительный анализ клинической эффективности длительного применения различных вариантов антиангинальной терапии

Сравнительный анализ клинической эффективности различных вариантов антиангинальной терапии проводился у пациентов, разделенных на три группы в зависимости от выбора пульсурежающего препарата. Все пациенты получали антиагреганты, статины, нитраты и/или антагонисты кальция, гипотензивную терапию, и препараты для лечения сопутствующей патологии. Группы были сопоставимы по возрасту, функциональному классу стабильной стенокардии, стадии ХСН, уровню АД. Однако 3 группа больных отличалась наличием коморбидной патологии, которая затрудняла назначение БАБ (табл. 5).

Характеристика групп пациентов

Показатель	1 группа, n = 47		2 группа, n = 26		3 группа, n = 58	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	13	28	8	31	25	43
Женщины	34	72	18	69	33	57
Средний возраст, лет	73,9 ± 5,9		70,3 ± 5,8		73,5 ± 4,6	
ССН II ФК	36	76	20	77	44	76
ССН III ФК	11	24	6	23	14	24
Предшествующий инфаркт миокарда	16	35	15	58	16	29
ХСН I стадии	8	18	6	23	8	14
ХСН IIa стадии	39	82	20	77	50	86
ХСН I ФК по NYHA	6	12	5	19	6	10
ХСН II ФК по NYHA	41	88	23	81	52	90
Среднее САД, мм рт. ст.	167,2 ± 17,1		165,2 ± 24,4		156,2 ± 23,3	
Среднее ДАД мм рт. ст.	89,5 ± 9,4		88,2 ± 13,1		85,2 ± 7,4	
Артериальная гипотония	2	4,3	4	15,4	6	10,3
ХОБЛ 2–3 ст.	0	0	0	0	29	50
Бронхиальная астма	0	0	0	0	12	20,7
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	0	0	0	0	17	29,3
Сахарный диабет	11	23	8	31	19	32

Примечание: ССН II–III ФК – стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Клиническую эффективность различных схем терапии оценивали через 1 и 3 мес. лечения.

Титрование доз пульсурежающих препаратов проводили с учетом рекомендаций и инструкции по применению. Начальная средняя доза бисопролола в 1 группе составляла $4,4 \pm 1,1$ мг/сут. При титровании доз в 1 группе средняя доза бисопролола увеличилась через 2 недели до $6,1 \pm 2,1$ мг/сут, через 1 мес. до $7,2 \pm 2,5$ мг/сут, через 2 и 3 мес. составляла $8,5 \pm 2,3$ мг/сут.

Во 2 группе через 1 месяц лечения к средней дозе бисопролола $6,2 \pm 2,1$ мг/сут добавили ивабрадина в дозе 5 мг/сут. Через 2 мес. средняя доза бисопролола не изменилась, а увеличилась средняя доза ивабрадина до $11,5 \pm 4,2$ мг/сут и оставалась таковой через 3 мес. При развитии брадикардии во 2 группе у 4 (15,4%) пациентов снижали дозу БАБ.

При титровании доз в 3 группе средняя доза ивабрадина увеличилась через 1 мес. с $5,7 \pm 2,7$ мг/сут до $10,3 \pm 2,3$ мг/сут, через 2 мес. до $13,3 \pm 2,4$ мг/сут и оставалась таковой через 3 мес..

При подборе эффективной дозы ивабрадина побочные эффекты в виде брадикардии были зафиксированы у 5 (6%) пациентов и фотопсии у 2 (2,4%), что потребовало коррекции дозы.

При оценке антиангинального эффекта во всех группах зафиксировали снижение средней частоты приступов стенокардии в неделю и среднего количества нитроглицерина, принятого для купирования приступов в неделю через 1 мес. лечения по сравнению с исходным уровнем, также через 3 мес. лечения по сравнению с показателями через 1 мес. лечения. Достоверно большая динамика данных показателей на фоне приема комбинации бисопролола и ивабрадина наблюдалась уже через 2 мес. и достигла лучших значений через 3 мес. (табл. 6).

Доля пациентов с частотой приступов менее 5 в неделю через 1, 2 и 3 месяца лечения на фоне титрования доз пульсурежающих препаратов достоверно повышалась во всех группах по сравнению с исходными данными,

хотя 3 группа пациентов была тяжелее из-за наличия коморбидной патологии (рис. 3). Через 3 мес. лечения были достигнуты оптимальные дозы препаратов, что позволило увеличить долю больных с частотой приступов менее 5 в неделю во всех группах до 84%, 88,5% и 86% соответственно. Данные показатели оказались достоверно выше на фоне применения комбинации бисопролола и ивабрадина во 2 группе, по сравнению с монотерапией бисопрололом или ивабрадином в 1 и 3 группах через 2 мес. и 3 мес. лечения (рис. 3).

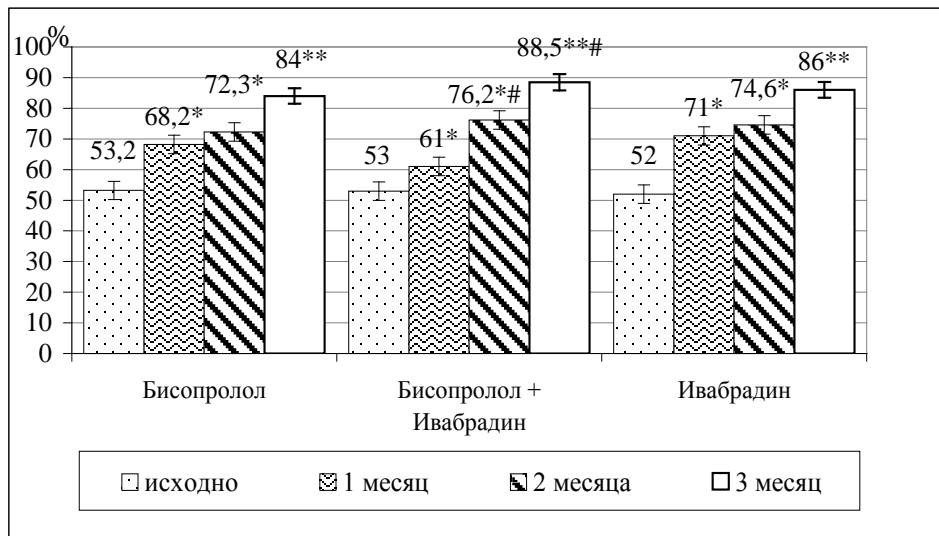


Рис. 3. Доля больных с частотой приступов стенокардии менее 5 эпизодов в неделю

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с исходными значениями, ** – со значениями через 1 и 2 месяца, # – с 1 и 3 группами.

Пульсурежающий эффект препаратов оценивали по снижению ЧСС покоя по сравнению с исходными значениями на всех контрольных визитах по данным объективного исследования и ЭКГ (табл. 7).

В 3 группе, где применялся ивабрадин, достоверное снижение средней ЧСС покоя было достигнуто уже через 1 мес. лечения, $p=0,03$. Только через 2 мес. лечения зафиксировано достоверное урежение средней ЧСС покоя в 1 группе на фоне приема бисопролола, $p=0,02$ и во 2 группе только при добавлении ивабрадина, $p=0,03$. Через 3 мес. лечения произошло достоверное урежение средней ЧСС покоя от исходных значений в 1 группе на $11,6 \pm 1,5$ уд./мин, во 2 группе на $16,0 \pm 2,7$ уд./мин, в 3 группе на $17,9 \pm 3,2$ уд./мин (табл. 7).

Таблица 6

Достижение симптоматического контроля стабильной стенокардии
на фоне применения различных вариантов антиангинальной терапии

Показатели	1 группа, n = 47				2 группа, n = 26				3 группа, n = 58			
	Исх.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	Исх.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	Исх.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
Среднее значение стенокардических болей в неделю, эпизодов	5,2 ± 2,0	3,4 ± 1,2*	2,6 ± 1,2*	1,6 ± 0,6**	5,4 ± 2,1	3,8 ± 1,4*	1,5 ± 0,7* [#]	1,0 ± 0,3** [#]	5,4 ± 1,4	3,0 ± 1,6*	2,3 ± 1,4*	1,4 ± 0,5**
Количество нитроглицерина, таблеток	3,9 ± 1,5	1,7 ± 0,9*	1,5 ± 0,9	0,9 ± 0,3**	4,4 ± 1,6	2,7 ± 0,9*	1,1 ± 0,9* [#]	0,5 ± 0,1** [#]	3,9 ± 1,4	2,1 ± 1,2*	1,5 ± 0,9*	1,0 ± 0,4**

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; ** – со значениями через 1 и 2 месяца; [#] – между группами.

Таблица 7

Пульсурежающая эффективность различных вариантов антиангинальной терапии

Показатели	1 группа, n = 47				2 группа, n = 26				3 группа, n = 58			
	Исх.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	Исх.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	Исх.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
Средняя ЧСС, уд./мин.	70,5 ± 4,4	65,4 ± 3,2	61,9 ± 2,9*	58,9 ± 2,9*	73,5 ± 5,4	67,1 ± 2,7	62,3 ± 3,2*	57,5 ± 2,7*	77,3 ± 6,1	66,6 ± 4,8*	62,1 ± 3,0*	59,4 ± 2,9*

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями.

Доля пациентов с целевой ЧСС через 1 мес. во всех группах составляла не более 24%, что связано с рекомендуемыми сроками титрования доз лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста. Достижение целевого уровня ЧСС у большей доли пациентов 2 группы отмечалось на более ранних сроках – через 2 мес. и приблизилось к наибольшему значению через 3 мес. терапии (88,5%), по сравнению с 1 и 3 группами. Через 3 мес. доля пациентов, достигших целевой ЧСС, увеличилась до сопоставимых показателей в 1 и 3 группах (рис. 4).

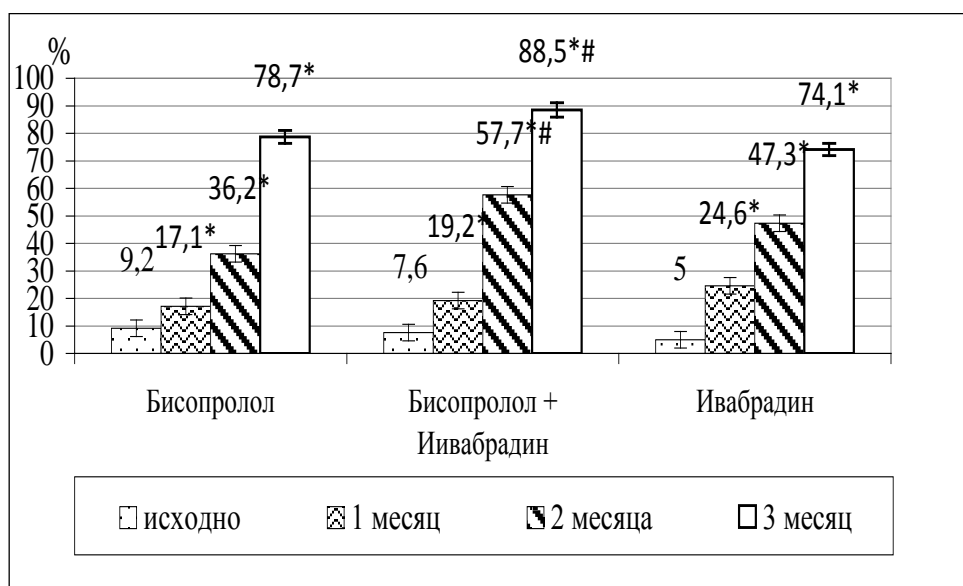


Рис. 4. Доля больных, достигших целевой частоты сердечных сокращений

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; # – с 1 и 3 группами.

На фоне лечения увеличилась толерантность к физическим нагрузкам у пациентов во всех группах наблюдения через 3 месяца лечения. Результаты теста с 6 минутной ходьбой показали, что через 3 месяца лечения пройденное расстояние достоверно увеличилось с $273,1 \pm 75,4$ до $317,7 \pm 72,6$ м – у пациентов 1 группы, с $263,9 \pm 80,3$ до $324,2 \pm 90,5$ м – у пациентов 2 группы и с $231,1 \pm 109,4$ до $305,9 \pm 121,1$ м – у пациентов 3 группы.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил существование отрицательной взаимосвязи между средней ЧСС покоя и средней частотой

стенокардитических болей в неделю, а также с количеством нитроглицерина, принятого для купирования приступов стенокардии в неделю: исходно $r = -0,61$ и через 3 мес. $r = -0,52$. При снижении ЧСС отмечалось снижение количества стенокардитических приступов и количества принятого нитроглицерина в неделю.

Резюме: снижение частоты приступов стенокардии фиксируется через 1 мес. лечения во всех группах наблюдения. При продолжении титрования доз пульсурежающих препаратов улучшается антиангинальный контроль через 3 мес. лечения, что ассоциировано с достижением целевого уровня ЧСС. Причем, на более ранних сроках, через 2 мес. лечения, зафиксирована достоверно более значимая антиангинальная и пульсурежающая эффективность комбинации бисопролола и ивабрадина по сравнению с монотерапией бисопрололом или ивабрадином.

4.3. Оценка антиишемической активности различных вариантов антиангинальной терапии по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Эффективность различных схем терапии у пациентов пожилого и старческого возраста оценивали с помощью ХМ ЭКГ исходно и через 3 мес. лечения при достижении оптимального антиангинального и пульсурежающего контроля стенокардии.

Исходно три группы больных были полностью сопоставимы по основным количественным критериям выраженности ишемии миокарда и показателям ЧСС по данным ХМ ЭКГ.

У 34% больных 1 группы и 38% больных 2 группы, 41% больных 3 группы, отмечалась глубина ишемического смещения сегмента ST свыше 1 мм

на расстоянии 0,08с от точки j, свидетельствующей о наличии эпизодов безболевой ишемии миокарда. Эпизодам болевой и безболевой ишемии миокарда с наибольшей глубиной ишемического смещения сегмента ST соответствовал максимальный подъем ЧСС max.

Динамика основных количественных критериев выраженности ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ представлена в таблице 8.

Таблица 8

Динамика основных количественных критериев
выраженности ишемии миокарда

по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Показатель	1 группа, n = 47		2 группа, n = 26		3 группа, n = 58	
	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.
Число эпизодов ИМ в сутки	6,3 ± 1,8	3,0 ± 0,9*	5,8 ± 2,1	1,2 ± 0,7* [#]	6,5 ± 2,6	2,6 ± 0,5*
Длительность СИМ, мин.	71,9 ± 7,6	31,3 ± 6,1*	68,2 ± 7,3	19,6 ± 6,8* [#]	69,3 ± 6,6	30,9 ± 5,8 *
Максимальная глубина депрессии ST, мВ	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,6 ± 0,1* [#]	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,3

Примечание: ИМ – ишемия миокарда, СИМ – суточная ишемия миокарда.

Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; [#] – с 1 и 3 группами, $p < 0,05$.

Через 3 мес. лечения в трех группах наблюдения доказана антиишемическая эффективность всех схем терапии. Через 3 мес. достоверно снизилось общее число эпизодов ИМ в сутки и общая продолжительность СИМ в трех группах, однако достоверно более значимо во 2 группе, $p < 0,05$. Во всех группах не зафиксировали эпизодов безболевой ишемии миокарда.

Средняя максимальная глубина ишемического смещения сегмента ST достоверно уменьшилась только во 2 группе, $p=0,04$ (табл. 8).

Анализируя пульсурежающий эффект биспролола, ивабрадина и их комбинации по данным ХМ ЭКГ было отмечено, что во всех группах достигли достоверного урежения среднесуточной ЧСС и максимальной ЧСС, что связано с отрицательным хронотропным действием препаратов (табл. 9).

Таблица 9

Динамика частоты сердечных сокращений

по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Показатель	1 группа, n=47		2 группа, n=26		3 группа, n=58	
	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.
Максимальная ЧСС, уд./мин	122,2 ± 7,5	96,3 ± 8,5*	126,8 ± 7,3	93,5 ± 9,0 * [#]	130,6 ± 9,8	98,1 ± 10,5*
Минимальная ЧСС, уд./мин	50,3 ± 7,1	49,5 ± 1,5	49,8 ± 4,5	48,9 ± 1,7	51,6 ± 6,0	50,3 ± 1,8
Средняя ЧСС, уд./мин	74,4 ± 8,9	64,6 ± 4,1*	75,0 ± 6,4	60,0 ± 1,6* [#]	77,2 ± 4,2	64,3 ± 6,6

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; [#] – с 1 и 3 группами, $p < 0,05$.

Достоверно большая пульсурежающая эффективность зафиксирована во 2 группе на фоне приема комбинации биспролола и ивабрадина по сравнению с аналогичными показателями 1 и 3 групп. Следует отметить, что на фоне приема комбинации биспролола и ивабрадина минимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ через 3 мес. достоверно не изменилась и достоверно не различалась с таковой у пациентов других групп.

В итоге, в 1 и 3 группах отмечено достижение сопоставимой эффективности назначенных препаратов через 3 месяца лечения, хотя пациенты 3 группы были тяжелее из-за наличия сопутствующей патологии.

Были выявлены корреляционные взаимосвязи по Спирмену между значениями максимальной ЧСС и продолжительностью СИМ ($r=-0,75$) и

числом эпизодов ИМ в сутки ($r=-0,62$) по данным ХМ ЭКГ и средней частотой стенокардитических болей в неделю по данным клинического обследования ($r= -0,46$), $p < 0,05$. Были взаимосвязаны число эпизодов ИМ в сутки и продолжительность СИМ, $r= 0,53$, $p < 0,05$.

Полученные корреляционные взаимосвязи можно объяснить с точки зрения описания действия пульсурежающих препаратов, когда адекватное урежение ЧСС улучшает баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что связано с удлинением диастолы, повышается коронарная перфузия и уменьшается частота болевых приступов [4,67,83,90,110,120].

Более выраженное снижение эпизодов ишемии миокарда у пациентов 2 и 3 группы объясняется особенностью ивабрадина сохранять вазодилатацию коронарных артерий при учащении ЧСС [143,145,149].

Резюме: по данным ХМ ЭКГ выявлена достоверно большая антиишемическая и пульсурежающая эффективность комбинации бисопролола и ивабрадина во 2 группе через 3 месяца лечения, проявляющаяся в снижении числа эпизодов ИМ в сутки и продолжительности СИМ, исчезновении эпизодов безболевой ишемии миокарда, уменьшении максимальной глубины депрессии сегмента ST, урежении ЧСС максимальной и среднесуточной.

4.4. Динамика эмоционального статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией на фоне применения различных вариантов антиангинальной терапии

По данным литературы уменьшение количества приступов стенокардии и нормализация уровня артериального давления устраняет соматогенный компонент депрессивных проявлений, с другой стороны улучшение

эмоционального состояния пациентов способствует повышению эффективности контроля стенокардии [17,36,51].

Поэтому была проанализирована динамика стенокардического синдрома в зависимости от выраженности депрессивных проявлений через 3 мес. (табл. 10).

Таблица 10

Динамика стенокардического синдрома в зависимости от выраженности депрессивных проявлений

Показатель	Пациенты с баллом по HDRS менее 7		Пациенты с баллом по HDRS более 16	
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.
Среднее значение стенокардических болей в неделю	4,0 ± 0,8	2,8 ± 0,5* [#]	6,5 ± 1,3 [#]	5,3 ± 0,5
Доля пациентов с частотой приступов более 5 эпизодов в неделю, %	31	22* [#]	75 [#]	67
Количество нитроглицерина в неделю, таб.	4,5 ± 0,6	2,8 ± 1,7* [#]	6,6 ± 1,5 [#]	5,5 ± 0,8
Число эпизодов ИМ по ХМ ЭКГ, абс.	45,6 ± 4,8	27,4 ± 3,8* [#]	59,1 ± 2,3 [#]	45,6 ± 3,9
Длительность СИМ по ХМ ЭКГ, мин	6,3 ± 5,4	3,1 ± 4,6* [#]	7,5 ± 5,3 [#]	6,3 ± 4,8

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; [#] – между группами.

На фоне лечения через 3 месяца выявлена различная динамика стенокардитического синдрома. Так, у пациентов с баллом по данным HDRS менее 7 через 3 мес. лечения различными схемами антиангинальной терапии достоверно снизились частота приступов стенокардии в неделю, количество принятого нитроглицерина в неделю ($p=0,03$), а также число эпизодов ИМ и продолжительность СИМ по данным ХМ ЭКГ, $p=0,02$.

С другой стороны, у пациентов с баллом по HDRS более 16, через 3 месяца лечения сравниваемые показатели достоверно не изменились и оказались достоверно выше, чем у пациентов с баллом по HDRS менее 7, $p=0,04$.

Таким образом, при наличии депрессивных проявлений у пациентов пожилого и старческого возраста затруднено достижение эффективного контроля стенокардии.

На фоне лечения через 3 мес. выявлены изменения эмоционального статуса в зависимости от выбора антиангинальной терапии (табл. 11).

Таблица 11

Состояние эмоционального статуса в динамике в зависимости от выбора антиангинальной терапии по данным анализа шкалы Гамильтона (HDRS)

Показатели	1 группа, n=47		2 группа, n=26		3 группа, n=58	
	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.
Баллы HDRS	16,4 ±4,8	19,7 ± 3,5*	16,4 ± 4,8	18,1 ±3,6	16,5 ±5,2	13,8 ±6,4* [#]
Доля больных с баллом менее 7 по HDRS, %	7,1	7,1	2	2	6,4	18,1* [#]
Доля больных с баллом по HDRS более 16, %	50,1	64,3*	48,2	57,8*	49,7	35,7* [#]
Доля больных с баллом по HDRS от 7 до 16, %	35,7	16,5*	38,7	25,1*	36,8	46,2* [#]

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; [#] – с 1 и 2 группами.

В 1 группе через 3 месяца лечения с назначением БАБ общий балл по HDRS достоверно увеличился ($p=0,04$). На 14,2 % увеличилась доля больных с баллом по HDRS более 16, что свидетельствовало о некотором ухудшении депрессивных проявлений, $p=0,03$.

Во 2 группе достоверного ухудшения показателей депрессии выявлено не было. Общий балл по HDRS имел тенденцию к увеличению с $16,4 \pm 4,8$ до $18,1 \pm 3,6$, $p=0,05$. На 9,6% пациентов увеличилась доля больных с баллом более 16 по HDRS (табл. 10).

В 3 группе через 3 месяца на 11,7 %, достоверно увеличилась доля пациентов, с баллом по HDRS менее 7, $p = 0,04$. Кроме того, на 14% уменьшилась доля больных с баллом более 16 по HDRS, $p = 0,03$. Общий балл по HDRS через 3 месяца лечения достоверно снизился, $p = 0,04$.

Через 3 месяца лечения отмечены изменения эмоционального статуса в общей структуре пациентов пожилого и старческого возраста: общий балл по HDRS более 16 наблюдался у 52,6 % человек, балл от 7 до 16 по HDRS зафиксирован у 29,3% пациентов, менее 7 баллов по HDRS наблюдалось у 18,1% пациентов.

Резюме: У лиц пожилого возраста с большим депрессивным эпизодом по данным HDRS, выявленным в 49,3% случаев, наблюдается большая частота стенокардических приступов и меньшая эффективность антиангинальной терапии. При оценке шкалы Гамильтона и выявлении балла менее 7 удается достичь значимого клинического улучшения на фоне эффективной антиангинальной терапии.

В процессе подбора антиангинальной терапии с включением бисопролола наблюдается некоторое ухудшение депрессивных проявлений, тогда как в 3 группе их не отмечено.

Таким образом, оценка эмоционального статуса позволяет осуществлять персонализированный подбор антиангинальной терапии.

Так, назначение ивабрадина в составе антиангинальной терапии может быть показано при выявлении большого депрессивного эпизода. При выявлении малого депрессивного эпизода у лиц пожилого и старческого возраста на старте антиангинальной терапии целесообразно обсудить выбор пульсурежающего препарата (бисопролол и/или ивабрадин), поскольку назначение бисопролола данной категории пациентов может ухудшить проявления депрессии.

В процессе подбора антиангинальной терапии пациентам пожилого возраста со стабильной стенокардией также целесообразно мониторировать состояние эмоционального статуса, поскольку данные показатели влияют на эффективность контроля стенокардии.

**Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ДИНАМИКИ
ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

По данным литературы, в прогрессировании ишемической болезни сердца важную роль играет аномальная нейрогуморальная активация, одним из аспектов которой является возрастающий симпатический тонус [3, 13, 20, 76, 145, 180].

При оценке вегетативного статуса по данным ВРС (табл. 12) у пациентов всех групп исходно была низкой общая мощность спектра (TP), что указывает на снижение возможностей адаптации организма у лиц пожилого возраста со стабильной стенокардией. Соотношение LF/HF, отражающее симпатопарасимпатический баланс, оказалось смещено в сторону относительного преобладания низкочастотного компонента LF, что свидетельствовало об активации симпатического отдела (CO) вегетативной нервной системы (ВНС). Во всех группах отмечались высокие абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца и снижении регулирующего влияния ВНС, что также можно отнести к неблагоприятным показателям вегетативной регуляции.

Преобладание волн очень низкой частоты (VLF) за счет уменьшения доли высокочастотных волн (HF) на фоне выраженного снижения общей мощности спектра (TP) указывает на перенапряжение надсегментарных структур ВНС и перестройку управления деятельностью сердца – увеличение роли нейрогуморальных влияний [76, 111, 117, 131].

Динамика показателей ВРС в покое у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю представлена в таблице 12.

Динамика показателей variability ритма сердца в покое
у пациентов, достигших целевой частоты сердечных сокращений
и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю

BPC	1 группа, n = 37		2 группа, n = 23		3 группа, n = 43	
	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.
TP, мс ²	481,5 (348,8; 641,5)	131 (571; 1432)*	460 (343,5; 618,5)	1718 (1105; 2151,8)*#	470 (389; 635)	1502 (1147,5; 2095)*
LF/HF	2,0 (1,2; 2,5)	1,0 (0,2; 1,0)*	2,2 (1,9; 2,5)	0,8 (0,2; 1,0)*	2,1 (1,3; 2,3)	0,8 (0,6; 1,1)*
HF, мс ²	127 (92,3; 211,5)	925 (211; 1037)*	123 (73,5; 142)	1240 (318; 1870)*#	128 (98; 183)	1124 (471,5; 1187)*
HF nu	32,4 (26,4; 51)	68 (59,5; 74,5)*	33,5 (30,9; 38,8)	56,3 (50; 69,6)*	44,6 (35,8; 53,6)	55,6 (47,8; 62,5)*
LF, мс ²	257,5 (103,5; 317,3)	198 (184; 218)*	244 (145; 295)	204 (187; 329)	237 (124,5; 235)	384 (245,5; 466)
LF nu	63,7 (48,9; 70,3)	49,7 (14,9; 50)*	66,7 (65,6; 70,1)	43,8 (16,2; 50)*	56,3 (51,3; 66,7)	44,4 (37,5; 52,3)*
VLF, мс ²	150 (58,3; 173)	134 (97,5; 174,5)	167 (124; 230,5)	92,5 (87,5; 104,5)*#	156 (105; 177)	100 (97,5; 111,5)

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; # – с 1 и 3 группами.

Через 1 месяц достоверных изменений показателей BPC не было зафиксировано. Через 3 месяца только у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю отмечалась положительная динамика показателей BPC.

Через 3 месяца у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю, наблюдалось достоверное увеличение TP, свидетельствующее о повышении адаптации организма. Во всех группах по соотношению LF/HF оптимизировался

симпато-парасимпатический баланс, т. к. показатель LF/HF достоверно снизился.

Произошло перераспределение вклада регуляторных механизмов в общий регуляторный фон за счет достоверного увеличения относительной мощности HFnu диапазона спектра, характеризующей активность парасимпатического отдела ВНС и достоверного уменьшения относительной мощности LFnu диапазона спектра, характеризующей активность симпатического отдела ВНС.

В 1 группе наблюдалось снижение мощности низкочастотного диапазона, характеризующего активность симпатического отдела ВНС. Во 2 и 3 группах вагосимпатический баланс изменился за счет прироста парасимпатической составляющей. Прирост парасимпатической составляющей на фоне увеличения общей мощности спектра можно расценить как признак стабилизации регуляции ВНС [76, 132, 148, 183].

Кроме того, во 2 и 3 группе достоверно снизилась абсолютная мощность VLF-диапазона спектра, что свидетельствовало о снижении влияния гуморальной регуляции и улучшении вегетативной регуляции сердечного ритма. Итоговые показатели TP, HF во 2 группе оказались достоверно выше, а VLF достоверно ниже по сравнению с 1 и 3 группами ($p = 0,03$). Итоговые показатели BPC во 2 группе оказались достоверно лучше по сравнению с 1 и 3 группами.

При оценке динамики BPC у пациентов, не достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю, через 3 месяца сохранялись низкая общая мощность спектра (TP 476 (398,5; 723,5) мс^2 , преобладание CO ВНС в покое (LF/HF 2,1 (1,8; 2,4), увеличение абсолютной мощности очень низкочастотного VLF-диапазона спектра (147 (102; 167,4) мс^2 (различия достоверны между показателями у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю, $p = 0,03$).

Корреляционный анализ по Спирмену показателей BPC в зависимости от тяжести проявления стабильной стенокардии, показал следующие

особенности. У пациентов трех групп с увеличением частоты приступов стенокардии в неделю, пропорционально усилению тяжести коронарной недостаточности: снижалась общая мощность спектра TP ($r = 0,24$), уменьшались значения относительной мощности высокочастотного HFnu диапазона спектра ($r = 0,23$), увеличивались значения мощности низкочастотного диапазона спектра LF ($r = -0,27$), возрастали значения очень низкочастотного VLFnu диапазона спектра ($r = 0,24$).

Значения общей мощности спектра (TP) коррелировали со значением минимальной ЧСС ($r=-0,77$) и глубиной ишемического смещения ST ($r = -0,60$) по данным суточного мониторирования ЭКГ. Это объясняется увеличением симпатической активности, повышающей потребность миокарда в кислороде и наряду с ваготонией, способствующей развитию вазоспазма, что ухудшает течение стенокардии.

Кроме того, по данным корреляционного анализа по Спирмену значения очень низкочастотного VLFnu диапазона спектра положительно коррелировали с количеством желудочковых и наджелудочковых экстрасистол при суточном мониторировании ЭКГ ($r = 0,68$).

Таким образом, при достижении целевой ЧСС и достоверном снижении частоты стенокардических болей в неделю наблюдается улучшение функционирования вегетативно регуляторных механизмов в регуляции сердечного ритма с уменьшением роли нейрогуморальных влияний, что по данным ВРС регистрируется как уменьшение волн очень низкой частоты (VLF), увеличение доли высокочастотных волн (HF), повышение общей мощности спектра (TP). Поэтому оценка показателей ВРС может иметь прогностическое значение для оценки эффективности антиангинальной терапии.

При проведении активной ортостатической пробы (АОП) во всех группах исходно уменьшались относительные значения мощности HF nu диапазона спектра при увеличении относительных значений мощности LF nu спектра. Малый прирост показателя LF/HF при выполнении АОП (менее чем на 300%) указывал на снижение симпатической реактивности в трех группах

[25]. К 30/15 менее 1,2 свидетельствовал о низкой парасимпатической реактивности (табл. 13).

При выполнении активной ортостатической пробы в трех группах через 3 мес. наблюдался прирост LF/HF более 300%, что означало восстановление симпатической реактивности. Проявления парасимпатической недостаточности достоверно уменьшились во 2 группе (при К 30/15 от 1,2–1,3 – парасимпатическая реактивность считалась в пределах условной нормы) [76]. Показатель LFnorm увеличивался в меньшей степени (табл. 13).

Динамика показателей variability ритма сердца (BPC) при выполнении активной ортостатической пробы у пациентов, достигших целевой ЧСС и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю представлена в таблице 13.

Таблица 13

Динамика показателей variability ритма сердца
при выполнении активной ортостатической пробы
у пациентов, достигших целевой частоты сердечных сокращений
и достоверного снижения частоты стенокардических болей в неделю

BPC	1 группа, n = 37		2 группа, n = 23		3 группа, n = 43	
	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.	Исх.	3 мес.
LF/HF	3,7 (2,7; 9,7)	3,2 (2,0; 3,6)*	3,9 (3,2; 4,1)	2,6 (2,3; 2,8)*	5,2 (3,3; 5,6)	2,6 (1,8; 2,7)*
HF nu	21,4 (9,3; 26,9)	23,8 (21,8; 33,3)*	19,9 (19,4; 21,4)	27,8 (26,7; 30,4)*	18,2 (15,9; 24,2)	33,3 (27,8; 38,5)*
LF nu	78,6 (73,0; 90,7)	76,2 (66,7; 78,2)*	80 (78,6; 80,6)	72,2 (69,6; 73,7)*	82,8 (76,4; 84,2)	72,2 (62,9; 74,5)*
К 30/15	1,16 (1,1; 1,24)	1,26 (1,17; 1,36)	1,14 (1,11; 1,27)	1,30 (1,18; 1,32) [#]	1,16 (1,03; 1,22)	1,27 (1,18; 1,34)*

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями; [#] – с 1 и 3 группами.

Резюме: у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией по данным BPC исходно выявлено снижение общего фона

регуляции ВНС, преобладание симпатического тонуса, низкая реактивность парасимпатического отдела, увеличение роли нейрогуморальных влияний, что характеризует вегетативную дисфункцию и напряжение показателей адаптации организма.

При достижении полного симптоматического и пульсурежающего эффекта через 3 месяца лечения различными вариантами антиангинальной терапии фиксируется прирост парасимпатической составляющей вегетативного тонуса, увеличение общей мощности спектра, т. е. улучшение адаптации, тогда как у пациентов, не достигших значимого клинического эффекта и целевой ЧСС, динамики вегетативного статуса не происходит.

По данным ВРС выявлены преимущества комбинации бисопролола и ивабрадина по сравнению с монотерапией в виде снижения степени гуморальной регуляции и возможной компенсации выраженной парасимпатической недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

**Глава 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

Качество жизни (КЖ) – это субъективное восприятие пациентом физического, психологического, эмоционального и социального компонентов здоровья.

При оценке КЖ исходно оказалось, что большинство шкал были менее 50 баллов. Физическая активность пациентов была значительно ограничена, что отражали низкие показатели по шкалам физического и ролевого функционирования (PF и RP). Также были зафиксированы низкие показатели по шкалам жизнеспособности (VT) и эмоционального функционирования (RE), означающие, что повседневная деятельность пациентов ограничена из-за сниженного фона настроения. Наличие стенокардических болей значительно ограничивало активность пациентов, о чем свидетельствовали низкие показатели шкалы интенсивности боли (BP). Результирующие показатели по шкалам физического и психологического здоровья были снижены (PCS и MCS) и не имели достоверных различий у пациентов трех групп (табл. 14).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену была выявлена ассоциация показателей качества жизни с возрастом пациентов (RP: $r = 0,20$; GH: $r = 0,18$; VT: $r = 0,18$; MH: $r = 0,19$; MCS: $r = 0,26$). Были установлены корреляционные взаимосвязи средней ЧСС в покое и средней частоты стенокардических болей в неделю с показателями КЖ по шкалам: физического функционирования (PF: $r = 0,26$, $r = 0,31$), интенсивности боли (BP: $r = 0,18$, $r = 0,36$), социального функционирования (SF: $r = 0,26$, $r = 0,28$), общего состояния здоровья (GH: $r = 0,18$, $r = 0,23$), жизнеспособности (VT: $r = 0,23$, $r = 0,33$). Таким образом, КЖ в трех группах наблюдения оказалось более низким по мере увеличения возраста пациентов, ухудшения течения стабильной стенокардии и увеличения ЧСС в покое.

Показатели физического функционирования (PF) и социального функционирования (SF) коррелировали с общим баллом по шкале Гамильтона, отражающим наличие депрессивных проявлений, $r = 0,24$ и $r = 0,21$ соответственно. То есть при улучшении эмоционального фона пациентов повышается качество их жизни.

Через 1 месяц лечения не выявлено достоверного улучшения показателей КЖ у пациентов пожилого и старческого возраста трех групп.

Динамика показателей КЖ в зависимости от достижения контроля стенокардии целевой ЧСС представлена в таблице 14.

Таблица 14

Динамика показателей качества жизни в зависимости от достижения контроля стенокардии и целевой частоты сердечных сокращений

Шкала SF-36	Пациенты, достигшие контроля стенокардии и целевой ЧСС, n = 103		Пациенты, не достигшие контроля стенокардии и целевой ЧСС, n = 28	
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.
Физическое функционирование (PF)	37,0 ± 1,9	45,9 ± 2,8*	31,8 ± 2,0	33,3 ± 1,8**
Роль в функционировании (RP)	12,2 ± 2,3	29,6 ± 3,2*	11,9 ± 2,8	13,0 ± 2,0**
Интенсивность боли (BP)	36,6 ± 1,2	44,2 ± 1,7*	36,9 ± 1,5	38,1 ± 1,2**
Общее состояние здоровья (GH)	41,3 ± 0,9	45,8 ± 0,9*	36,3 ± 1,2	37,8 ± 2,0**
Жизнеспособность (VT)	35,5 ± 2,6	41,2 ± 2,0*	33,8 ± 3,0	34,7 ± 1,9**
Социальное функционирование (SF)	49,3 ± 1,6	57,9 ± 2,8*	48,0 ± 1,9	49,2 ± 1,6**
Эмоциональное функционирование (RE)	20,1 ± 1,9	46,8 ± 4,1*	17,3 ± 3,4	18,2 ± 2,8**
Психическое здоровье (MH)	52,9 ± 1,9	53,8 ± 1,9	46,8 ± 3,1	48,3 ± 2,1**
Физическое здоровье (PCS)	29,4 ± 1,8	34,8 ± 1,1*	26,6 ± 1,8	28,4 ± 2,8**
Психологическое здоровье (MCS)	37,5 ± 1,7	41,9 ± 1,9*	35,2 ± 2,0	37,6 ± 1,8**

Примечание: Статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с исходными значениями, ** – между группами.

Через 3 месяца лечения зафиксировано достоверное улучшение показателей КЖ только у пациентов, достигших полного симптоматического антиангинального и пульсурежающего эффекта по всем шкалам опросника MOS SF-36 (табл. 14).

У остальных пациентов КЖ через 3 месяца лечения достоверно не изменилось, причем по 8 шкалам оставалось достоверно более низким, чем у пациентов, достигших контроля стенокардии и целевой ЧСС.

Таким образом, эффективная антиангинальная терапия способствует улучшению тех аспектов качества жизни, которые были исходно низкими, при условии достижения симптоматического антиангинального и пульсурежающего контроля заболевания. Вероятно, это объясняется снижением числа ангинозных приступов, ограничивающих повседневную деятельность, что улучшило эмоциональный фон и позволило увеличить объем физических нагрузок.

Выявлены различия динамики качества жизни в зависимости от выбора антиангинальной терапии (рис. 5–7). У пациентов трех групп достоверный сопоставимый прирост показателей КЖ наблюдался через 3 мес. по шкалам ролевого и эмоционального функционирования, исходно наиболее сниженных.

У пациентов 1 группы со стабильной стенокардией, получавших бисопролол, больший прирост достигнут по шкалам, характеризующим физический компонент здоровья, а именно физическое функционирование и интенсивность боли (рис. 5).

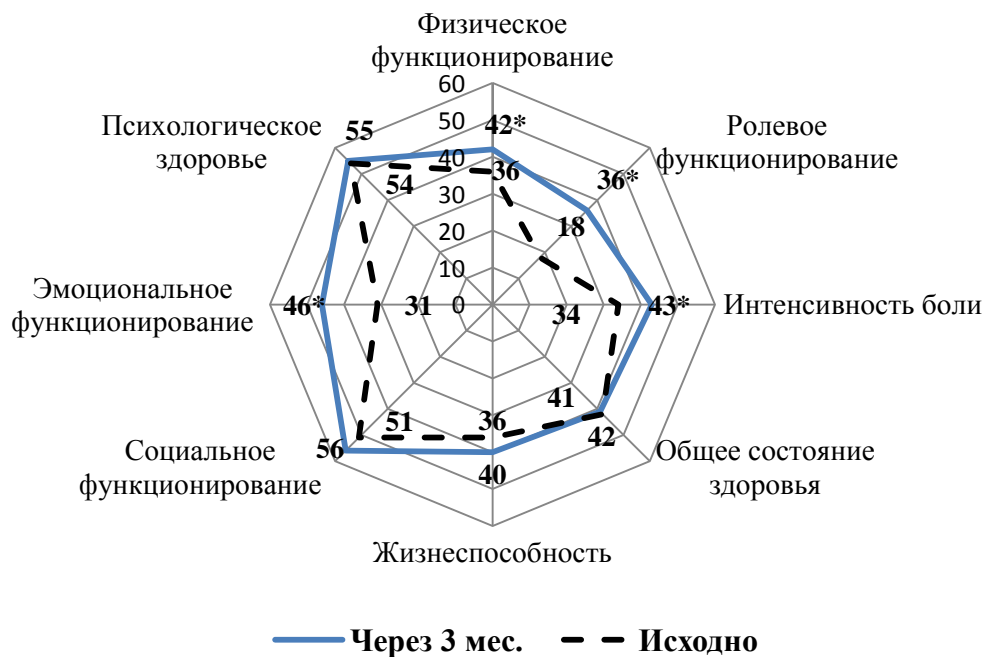


Рис. 5. Динамика показателей качества жизни через 3 месяца у пациентов 1 группы на фоне приема бета-адреноблокаторов

Примечание: * – статистическая значимость различий с исходными значениями, $p < 0,05$.

У пациентов 2 группы со стабильной стенокардией на фоне приема комбинации бисопролола и ивабрадина улучшилось качество жизни по шкалам, характеризующим как физический, так и психологический компоненты здоровья. Достоверно повысились результирующие показатели по шкалам физического и психологического здоровья (PCS с $30,4 \pm 4,6$ до $35,1 \pm 1,9$, $p = 0,03$; MCS с $35,8 \pm 4,1$ до $42,0 \pm 3,8$, $p = 0,02$). Зафиксирован достоверный прирост показателей качества жизни по шкалам интенсивности боли, физического, социального и эмоционального функционирования. Во 2 группе наблюдалось достоверно более значимое повышение качества жизни по шкале общего состояния здоровья (GH, $p = 0,031$), характеризующей физическое здоровье, по сравнению с 1 и 3 группами (рис. 6).



Рис. 6. Динамика показателей качества жизни через 3 месяца у пациентов 2 группы на фоне приема комбинации бета-адреноблокаторов и ивабрадина

Примечание: статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * – с исходными значениями, # – с 1 и 3 группами.

Обращает на себя внимание то, что пациенты 3 группы с сопутствующей патологией, имели исходно достоверно более низкие показатели ролевого (RP) и эмоционального функционирования (RE), а также, социального функционирования (SF) что, возможно, обусловлено взаимным патогенетическим отягощением течения заболеваний. В отличие от пациентов 1 группы, через 3 месяца дополнительно улучшились показатели по шкалам социального функционирования, жизнеспособности и психического здоровья, которые характеризуют психологический компонент здоровья (рис. 7). Достоверно улучшились показатели по результирующей шкале психологического здоровья (MCS с $36,8 \pm 0,6$ до $42,1 \pm 1,3$, $p = 0,25$).

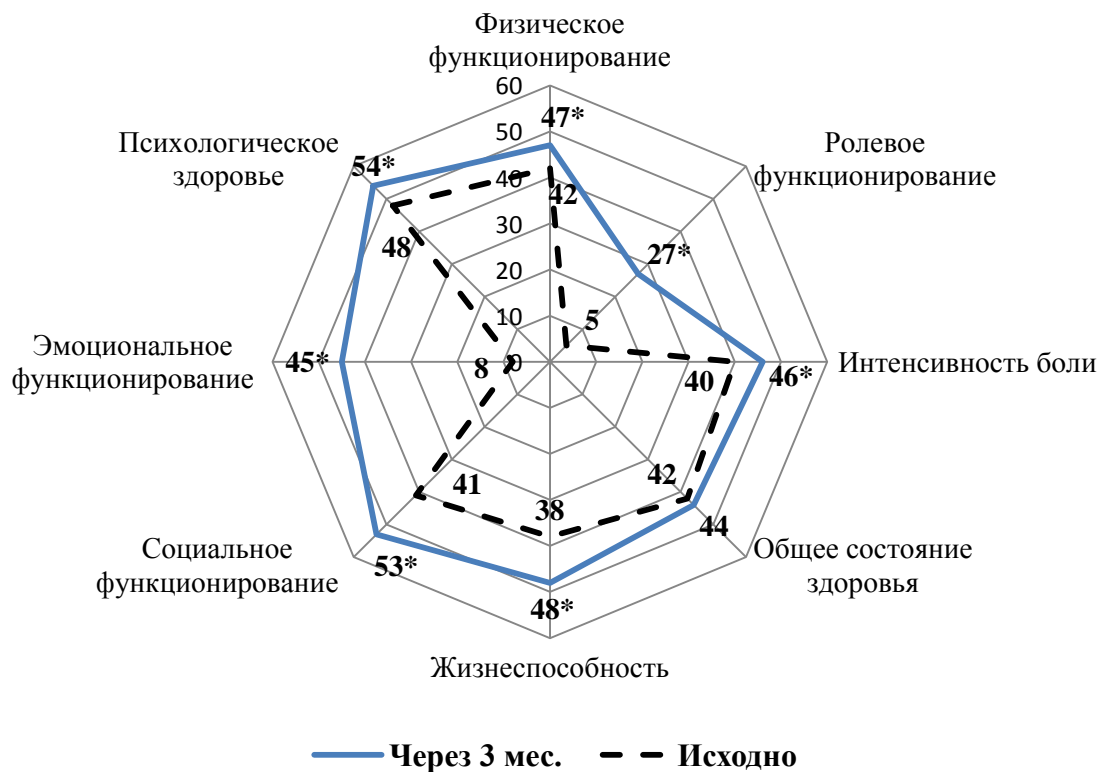


Рис. 7. Динамика показателей качества жизни через 3 месяца у пациентов 3 группы на фоне приема ивабрадина

Примечание: * – статистическая значимость различий с исходными значениями.

Резюме: оценку КЖ целесообразно проводить исходно и через 3 мес. лечения и использовать как дополнительный критерий эффективности и

выбора антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

При условии достижения эффективного антиангинального и пульсурежающего контроля стенокардии через 3 месяца повышаются различные составляющие качества жизни, в зависимости от выбора антиангинальных препаратов.

При сочетанном снижении физического и психологического компонентов здоровья преимущества по повышению КЖ показала комбинация БАБ и ивабрадина, а при изолированном снижении психологического компонента здоровья – ивабрадин. Выбор БАБ предпочтителен при снижении физического компонента здоровья в профиле КЖ.

Глава 7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

С помощью метода бинарной логистической регрессии, построив статистическую модель для расчета вероятности наступления события в зависимости от ряда исследуемых показателей (X) [96], которые являются независимыми (объясняющими) признаками, в ходе работы мы прогнозировали эффективность различных вариантов антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Зависимым признаком (Z) оказывается не само значение зависящего (объясняемого) признака, а его логит-преобразование, позволяющее рассчитать вероятность наступления события, в данном случае – достижение полного клинического эффекта лечения стабильной стенокардии.

Результатом бинарной логистической регрессии является расчет регрессионных коэффициентов (b) для уравнения:

$$Z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a,$$

где X_n – значения независимых признаков, b_n – коэффициенты, представляющие собой натуральные логарифмы отношения шансов (ОШ) для каждого из соответствующих признаков X_n ($\text{ОШ}_n = e^{b_n}$), установление которых является задачей бинарной логистической регрессии, a – константа, получаемая при выполнении бинарной логистической регрессии.

На основании величины Z рассчитывается вероятность наступления события по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

где e – математическая константа ($\approx 2,72$).

Значение $P < 0,05$ означало, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

В ходе работы в каждой из групп были проанализированы 40 показателей, среди которых рассматривались показатели ВРС, качества жизни, показатели по шкалам HDRS и MMSE, показатели ХМ ЭКГ. Их значимость оценивали с помощью статистики Вальда с использованием распределения χ^2 .

Значения регрессионных коэффициентов – предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии у пациентов 1 группы представлены в таблице 15.

Таблица 15

Значения регрессионных коэффициентов – предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии у пациентов 1 группы (n = 40)

Предикторы	B	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,79	2,80 (0,02–3,56)	0,001
Среднесуточная ЧСС	-1,14	7,8 (0,12–9,29)	0,001
Мощность VLF	-0,13	0,34 (0,02–4,34)	0,026
Депрессия по HDRS	1,22	4,3 (0,13–5,54)	0,012
MCS по MOS SF-36	0,12	2,4 (0,27–3,06)	0,041
Приверженность	0,13	0,87 (0,09–2,87)	0,032
constant	11,51	–	0,033

Примечание: B – значение регрессионного коэффициента, ОШ – отношение шансов для регрессионного коэффициента ($ОШ_n = e^{bn}$), ДИ – доверительный интервал, p – достоверность различий по статистике Вальда с использованием χ^2 , мощность VLF – диапазон колебаний очень низкой частоты по ВРС, отражающий гуморально-метаболические влияния на регуляцию сердечного ритма; MCS по MOS SF-36 – значение результирующего показателя психологического здоровья профиля качества жизни.

По результатам бинарной логистической регрессии установлено, что вероятность достижения эффективного контроля стенокардии у пациентов 1 группы на фоне приема БАБ была достоверно ассоциирована с возрастом, среднесуточной ЧСС, мощностью спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты VLF по данным ВРС, баллом по шкале Гамильтона,

отражающим уровень депрессии, со значением результирующего показателя психологического здоровья в профиле качества жизни и приверженностью.

Прогностическая модель для пациентов первой группы выглядит следующим образом:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

$Z = b_{\text{воз}}X_{\text{воз}} + b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}} + b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}} + b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}} + b_{\text{MCS}}X_{\text{MCS}} + b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}} + a$,
где $X_{\text{воз}}$ – возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ – среднесуточная частота сердечных сокращений по ХМ ЭКГ, X_{VLF} – абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца, X_{HDRS} – балл по шкале Гамильтона, X_{MCS} – значение результирующего показателя психологического здоровья в профиле качества жизни, $X_{\text{приверж}}$ – наличие приверженности лечению, b – регрессионные коэффициенты соответствующих предикторов, a – константа.

Например, у пациента 72 лет, среднесуточной ЧСС 64 уд./мин., мощностью очень низкочастотного диапазона (VLF) по данным ВРС -98 мс^2 , уровнем депрессии по шкале Гамильтона 10 баллов, значением MCS профиля качества жизни 52 балла и наличием приверженности лечению, вероятность достижения эффективного контроля стенокардии составила бы:

$$Z = 0,79 \times 72 + (-1,14 \times 64) + (-0,13 \times 98) + (1,22 \times 10) + (0,12 \times 52) + 0,13 + 11,51$$

$$Z = 1,26$$

$$P = 1/(1 + 2,72^{-1,8}),$$

$$P = 0,78 \times 100\% = 78\%.$$

Значения регрессионных коэффициентов – предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии у пациентов 2 группы представлены в таблице 16.

По результатам бинарной логистической регрессии установлено, что у пациентов 2 группы вероятность достижения эффективного контроля стенокардии была достоверно ассоциирована с возрастом, среднесуточной ЧСС, мощностью спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты (VLF) и высокой частоты (HF) в нормализованных единицах по данным ВРС, баллом

по шкале Гамильтона, с уровнем общего состояния здоровья профиля качества жизни, приверженностью.

Таблица 16

Значения регрессионных коэффициентов – предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии у пациентов 2 группы (n = 40)

Предикторы	B	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,28	2,10 (0,82–4,86)	0,001
Среднесуточная ЧСС	-0,41	5,8 (0,32–8,16)	0,001
Мощность VLF	-0,27	0,14 (0,08–3,97)	0,013
Мощность HF nu	0,16	0,04 (0,02–4,13)	0,018
Депрессия по HDRS	1,32	2,3 (0,18–4,67)	0,012
GH по MOS SF-36	0,21	3,4 (0,22–3,96)	0,031
Приверженность	0,13	0,98 (0,05–3,17)	0,022
constant	6,56	–	0,033

Примечание: B – значение регрессионного коэффициента, ОШ – отношение шансов для регрессионного коэффициента ($ОШ_n = e^{bn}$), ДИ – доверительный интервал, p – достоверность различий по статистике Вальда с использованием χ^2 , мощность VLF – диапазон колебаний очень низкой частоты по ВРС, отражающий гуморально-метаболические влияния на регуляцию сердечного ритма; мощность HFnu – мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах, отражающая парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма; GH по MOS SF-36 – уровень общего состояния здоровья профиля качества жизни.

Прогностическая модель для пациентов второй группы выглядит следующим образом:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

$$Z = b_{\text{воз}}X_{\text{воз}} + b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}} + b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}} + b_{\text{HF}}X_{\text{HF}} + b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}} + b_{\text{GH}}X_{\text{GH}} + b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}} + a,$$

где $X_{\text{воз}}$ – возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ – среднесуточная частота сердечных сокращений по ХМ ЭКГ, X_{VLF} – абсолютные значения мощности очень

низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца, X_{HF} – мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах, X_{HDFS} – балл по шкале Гамильтона, X_{GH} – балл по шкале общего состояния здоровья профиля качества жизни, $X_{приверж}$ – наличие приверженности лечению, b – регрессионные коэффициенты соответствующих предикторов, a – константа.

Например, у пациента 70 лет, среднесуточной ЧСС 64 уд./мин., мощностью очень низкочастотного диапазона (VLF) по данным ВРС – 102 мс², мощностью спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах 58, уровнем депрессии по шкале Гамильтона 8 баллов, баллом GH профиля качества жизни 45 и наличием приверженности лечению, вероятность достижения эффективного контроля стенокардии составила бы:

$$Z = 0,28 \times 70 + (-0,41 \times 64) + (-0,27 \times 102) + (0,16 \times 58) + (1,32 \times 8) + (0,21 \times 45) + 0,13 + 6,56$$

$$Z = 1,8$$

$$P = 1/(1 + 2,72^{-1,8}),$$

$$P = 0,86 \times 100\% = 86\%.$$

Значения регрессионных коэффициентов – предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии у пациентов 3 группы представлены в таблице 17.

По результатам бинарной логистической регрессии установлено, что у пациентов 3 группы вероятность достижения эффективного контроля стенокардии была достоверно ассоциирована с возрастом, среднесуточной ЧСС, мощностью спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты (VLF) и высокой частоты (HF nu) в нормализованных единицах по данным ВРС, баллом по шкале Гамильтона, с уровнем социального функционирования профиля качества жизни, приверженностью.

Значения регрессионных коэффициентов – предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии у пациентов 3 группы (n = 40)

Предикторы	B	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,31	1,80 (0,94–5,47)	0,001
Среднесуточная ЧСС	-0,46	4,6 (0,45–7,32)	0,001
Мощность VLF	-0,18	0,24 (0,06–4,05)	0,013
Мощность HF nu	0,21	0,09 (0,04–5,14)	0,018
Депрессия по HDRS	0,62	1,3 (0,89–4,93)	0,012
SF по MOS SF-36	0,21	2,7 (0,12–4,84)	0,031
Приверженность	0,18	0,14 (0,03–4,03)	0,022
constant	9,73	–	0,033

Примечание: B – значение регрессионного коэффициента, ОШ – отношение шансов для регрессионного коэффициента ($ОШ_n = e^{bn}$), ДИ – доверительный интервал, p – достоверность различий по статистике Вальда с использованием χ^2 , мощность VLF – диапазон колебаний очень низкой частоты по ВРС, отражающий гуморально-метаболические влияния на регуляцию сердечного ритма; мощность HFnu – мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах, отражающая парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма; SF по MOS SF-36 – уровень социального функционирования профиля качества жизни.

Прогностическая модель для пациентов 3 группы выглядит следующим образом:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

$$Z = b_{\text{воз}}X_{\text{воз}} + b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}} + b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}} + b_{\text{HF}}X_{\text{HF}} + b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}} + b_{\text{SF}}X_{\text{SF}} +$$

$$b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}} + a,$$

где $X_{\text{воз}}$ – возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ – среднесуточная частота сердечных сокращений по ХМ ЭКГ, X_{VLF} – абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца, X_{HF} – мощность спектра в диапазоне колебаний

высокой частоты в нормализованных единицах, X_{HDRS} – балл по шкале Гамильтона, X_{SF} – балл по шкале социального функционирования профиля качества жизни, $X_{\text{приверж}}$ – наличие приверженности лечению, b – регрессионные коэффициенты соответствующих предикторов, a – константа.

Например, у пациента 72 лет, среднесуточной ЧСС 62 уд./мин., мощностью очень низкочастотного диапазона (VLF) по данным ВРС – 100 мс², мощностью спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах 50, уровнем депрессии по шкале Гамильтона 10 баллов, баллом GH профиля качества жизни 55 и наличием приверженности лечению, вероятность достижения эффективного контроля стенокардии составила бы:

$$Z = 0,31 \times 72 + (-0,46 \times 62) + (-0,18 \times 100) + (0,21 \times 50) + (0,62 \times 10) + (0,21 \times 55) + 0,18 + 9,73$$

$$Z = 1,56$$

$$P = 1/(1 + 2,72^{-1,56}),$$

$$P = 0,83 \times 100\% = 83\%.$$

В клинической практике подтверждается, что такие факторы как пожилой возраст, достижение целевой ЧСС, приверженность лечению влияют на эффективность проводимой антиангинальной терапии. На основании выявленных взаимосвязей между частотой ангинозных болей в неделю и среднесуточной ЧСС, мощностью VLF по данным ВРС и баллом по шкале Гамильтона можно предположить, что достижение стабилизации данных показателей с большой вероятностью приведет к эффективному контролю заболевания.

Для иллюстрации действия алгоритма подбора антиангинальной терапии с учетом оценки показателей ВРС, качества жизни и уровня депрессии по шкале Гамильтона, а также модели прогнозирования эффективности антиангинальной терапии приводим клинический пример.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной П., 1940 года рождения (74 года).

Диагноз: «ИБС. Стенокардия напряжения 3 ФК. ПИКС. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертензия 1 ст. (достигнутый уровень на фоне лечения). Дислипидемия. Ожирение 1 ст. Риск 4. НС. ФК по NYHA 2».

Жалобы при поступлении: на периодические давящие боли за грудиной при ходьбе на 150 м до 3 раз в неделю, с иррадиацией в левую руку, купирующиеся нитроглицерином 3–4 таб. в неделю, одышку при ходьбе на 200 м инспираторного характера.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет пациент страдает гипертонической болезнью, привычное АД 150/90 мм рт. ст. В 2001 г. перенес инфаркт миокарда. Регулярно принимал: конкор 5 мг, амприлан 5 мг, кардиомагнил 75 мг, аторис 10 мг, кардикет 40 мг. Сахарный диабет, гепатит, туберкулез отрицает, перенесение других хронических заболеваний отрицает. Не курит.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Рост 164 см, вес 82 кг ИМТ 30,6 кг/м² – ожирение 1 ст. Кожа обычного цвета, чистая. Периферических отеков нет. ЧД = 18 в 1 минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, акцент 2 тона над аортой. АД = 150/90 мм рт. ст., пульс 72 в 1 мин, ритмичный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, размеры печени по Курлову 10*9*см.

Общий анализ крови: эритроциты – 5,8 т/л, гемоглобин – 143 г/л лейкоциты – 8 г/л, СОЭ – 2 мм/ч, формула крови не изменена.

В биохимическом анализе крови: АСТ – 15 Ед/л, АЛТ – 27 Ед/л, холестерин – 5,7 ммоль/л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, глюкоза – 4,75 ммоль/л, общий билирубин – 17 мкмоль/л, общий белок – 74 г/л, креатинин – 98,2 мкмоль/л. Выявлено гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Общий анализ мочи – без особенностей.

При регистрации ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72 в 1 мин. Рубцовые изменения миокарда передне–перегородочной локализации.

При рентгенографии органов грудной клетки: легкие расправлены, без очаговых и инфильтративных изменений. Сердце расширено влево. Аорта склерозирована, уплотнена.

При ЭХО–КГ: зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Левое предсердие не увеличено – 3,7 см. Полость левого желудочка не расширена: КДР – 4,9 см, КСР – 2,5 см. Сократимость миокарда удовлетворительная, ФВ – 61%. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Толщина межжелудочковой перегородки – 1,4 см, задней стенки левого желудочка – 1,3 см; размеры правого желудочка в норме – 2,6 см. Зон нарушенной локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа: снижением амплитуды волны до E 48 см/с и увеличением амплитуды волны A до 72 см/с, $E < A$, уменьшение соотношения скоростей E/A до 0,7.

При ВЭМ: проба положительная, на высоте нагрузки в 50 Вт и учащении ритма до 125 уд\мин появляется депрессия сегмента ST на 1,2мм в отведениях V1-V2. Толерантность к физической нагрузке низкая.

При ХМ ЭКГ: Ритм синусовый. Зарегистрирована максимальная ЧСС – 121 уд./мин., минимальная ЧСС – 56 уд./мин, среднесуточная – ЧСС 76 уд./мин. Количество желудочковых экстрасистол за сутки – 68 эпизодов, наджелудочковых экстрасистол – 123 эпизода. С 16 ч. 00 мин. до 18 ч. 30 мин. зафиксированы частые эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST на 2,0 – 2,5 мм, продолжительностью до 15–20 мин (по дневнику – пациент ходил по лестнице, предъявлял жалобы на чувство жжения за грудиной).

При исследовании ВРС: HF 138 мс², HF nu 27, LF 372 мс², VLF 145 мс², TP 655 мс², HF/LF 2,7. Выявлено снижение общей мощности спектра, активация симпатического отдела (СО) вегетативной нервной системы (ВНС), снижение регулирующего влияния ВНС и преобладание гуморальной регуляции ритма сердца.

При оценке теста MMSE общий балл составил 25 баллов, что соответствовало предметным нарушениям.

При оценке по шкале Гамильтона было получено 10 баллов, что говорило о наличии малого депрессивного эпизода.

При оценке качества жизни выявлено снижение баллов по шкалам физического функционирования- 32 балла, интенсивности боли- 37, социального функционирования- 41, общего состояния здоровья- 38 баллов. психического здоровья- 44 балла, результирующий балл психологического здоровья – 35 баллов, результирующий балл физического здоровья 31 балл.

При определении уровня знаний о заболевании общий балл по анкете составил 3 балла, что говорило о низкой информированности о заболевании и принципах лечения, пациент не соблюдал рекомендации врача в полном объеме.

Пациенту назначены: селективный бета-адреноблокатор бисопролол (конкор) в дозе 10 мг/сут. (учитывая недостижение целевого уровня ЧСС на фоне приема конкор 5мг), И АПФ- рамиприл (амприлан) 5мг утром, антиагреганты- (кардиомагнил 75мг вечер), статины- аторвастатин (торвакард 40мг вечер). Пациенту проведено терапевтическое обучение в группе, в результате которого отмечено повышение уровня информированности о заболевании и приверженности лечению.

Вероятность достижения эффективного контроля стенокардии на основании прогностической модели для пациента 1 группы (на фоне приема БАБ) составила бы:

$$Z = 0,79 \times 74 + (-1,14 \times 76) + (-0,13 \times 145) + (1,22 \times 10) + (0,12 \times 35) + 0,13 + 11,51$$

$$Z = -31,3$$

$$P = 1/(1 + 2,72^{31,3}),$$

$$P = 0,25 \times 100\% = 25\%.$$

На фоне лечения через 2 недели пациент стал отмечать появление головокружения, общей слабости, частота ангинозных болей составляла около

1 раза в день и 1-2 раза в неделю (при ходьбе по коридору до 150м), АД снизилось до 107/60мм.рт.ст. ЧСС 68 уд. в мин. Проведена коррекция лечения: уменьшена доза конкора до 5 мг в сут. и добавлен ивабрадин в дозе 5мг 2 раза в день.

Через 1 месяц по данным суточного мониторирования ЭКГ зафиксировали снижение максимальной ЧСС до 82 уд./мин., среднесуточной до 62 уд./мин., количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол за сутки до 18 и 23 эпизодов. Минимальная ЧСС была 51 уд./мин. Зарегистрировали единичный эпизод горизонтальной депрессии сегмента ST на 1,0 – 1,5мм, продолжительностью до 5мин.

По результатам оценки ВРС через 1 месяц выросла общая мощность спектра до 1021 мс². Оптимизировался вегетативный баланс за счет прироста парасимпатической составляющей – увеличение HF до 671 мс², HF nu до 72. LF снизилась до 252 мс². Уменьшились гуморальные влияния – VLF снизилось до 98 мс².

При проведении оценки качества жизни наблюдалось увеличение количества баллов по исходно низким шкалам профиля – физическое функционирование с 32 до 57 баллов, интенсивности боли с 37 до 48, социального функционирования с 41 до 61 балла, общего состояния здоровья с 38 баллов до 45, психического здоровья с 44 до 52 баллов. результирующий балл психологического здоровья увеличился с 35 до 42 баллов, результирующий балл физического здоровья с 31 до 48 баллов.

При оценке по шкале Гамильтона общий балл по анкете не изменился и составлял 10 баллов.

Прогностическая модель через 1 месяц выглядит следующим образом:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}),$$

$$Z = b_{\text{воз}}X_{\text{воз}} + b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}} + b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}} + b_{\text{HF}}X_{\text{HF}} + b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}} + b_{\text{GH}}X_{\text{GH}} + b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}} +$$

а,

где $X_{\text{воз}}$ –возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ – среднесуточная ЧСС, X_{VLF} – мощность колебаний очень низкой частоты по ВРС, X_{HDRS} уровень депрессии

по шкале Гамильтона, $X_{\text{МН}}$ – уровень психического здоровья профиля качества жизни, $X_{\text{прив}}$ – уровень приверженности, b – регрессионные коэффициенты соответствующих предикторов, a – константа.

$$Z = 0,28 \times 74 + (-0,41 \times 62) + (-0,27 \times 98) + (0,16 \times 72) + (1,32 \times 10) + (0,21 \times 53) + 0,13 + 6,56$$

$$Z = 11,55$$

$$P = 1 / (1 + 2,72^{11,55}),$$

$$P = 0,99 \times 100\% = 99\%.$$

Вероятность достижения контроля заболевания на фоне применения комбинации БАБ и ивабрадина у данного пациента со стабильной стенокардией составляет 99%. Через 3 месяца лечения достигли клинического улучшения: уменьшилась частота возникновения ангинозных болей и приема нитроглицерина, достигли ЧСС 58 в мин.

Дополнительными к общепринятым критериям оценки эффективности терапии явились положительная динамика показателей variability сердечного ритма, уровня депрессии и качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в области диагностики и лечения ИБС, проблема повышения контроля заболевания является актуальной среди пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

В работе был выявлен ряд причин, по которым не удается достичь эффективного контроля стенокардии и целевой ЧСС именно у лиц пожилого и старческого возраста: наличие противопоказаний к приему БАБ из-за коморбидной патологии у значительной доли больных, назначение низких доз БАБ, не позволяющих достичь целевой ЧСС и контроля стенокардии, развитие побочных эффектов при попытке увеличения дозы, низкая приверженность пожилых пациентов, которая обусловлена недостаточной информированностью о целях терапии, наличием когнитивных и депрессивных нарушений.

Противопоказания к приему БАБ из-за коморбидной патологии выявлены у 44,3%, нежелательные эффекты при попытке увеличить дозу БАБ у 30% пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией.

На основании полученных данных определен комплекс мероприятий, позволяющих оптимизировать лечение стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста.

Для коррекции низкой приверженности пожилых пациентов выполнению врачебных рекомендаций разработана программа терапевтического обучения для данной категории пациентов.

Как показал опыт отечественных и зарубежных исследователей, современным клиническим методом, который повышает приверженность больных лечению и эффективность контроля стабильной стенокардии, является терапевтическое обучение (ТО) пациентов [44]. ТО пациентов пожилого и старческого возраста менее эффективно, чем обучение пациентов

среднего возраста, но доказало клиническую эффективность при сердечно-сосудистой патологии [91].

Существующие структурированные программы для коронарных больных [44] не учитывали такие особенности пациентов пожилого и старческого возраста как снижение памяти, быструю истощаемость внимания, наличие когнитивных нарушений.

В связи с этим была разработана и апробирована адаптированная структурированная программа, предусматривающая меньшую продолжительность занятий и их большую наглядность, подкрепление результатов группового ТО индивидуальным консультированием в течение 3 месяцев.

Также предложен и апробирован дифференцированный подход к обучению пожилых пациентов в зависимости от наличия когнитивных нарушений и информированности о заболевании для повышения приверженности к лечению. Так пациенты с когнитивными нарушениями прошли терапевтическое обучение в «Школе здоровья коронарных больных» по специально разработанной нами для данного контингента программе. Пациенты с умеренными когнитивными нарушениями или без таковых, как правило, не нуждались в проведении дополнительного индивидуального терапевтического обучения.

Пациенты с дементными нарушениями после занятий в группах переходили к индивидуальному терапевтическому консультированию до достижения приемлемого уровня информированности (по данным анкетирования).

В результате ТО более 2/3 пациентов оптимизировали физическую активность и питание, освоили ведение «Дневников самоконтроля» 77,8% пациентов. Достоверно увеличилась приверженность лечению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями с 32% до 90,6%, у пациентов с дементными нарушениями (под контролем родственников) – с 15,2% до 72,7%, у пациентов без таковых с 43,5% до 96%.

Сопоставимые данные о клинической эффективности ТО пациентов пожилого и старческого возраста при применении специальных программ приведены в работах по ТО [91].

На фоне высокой приверженности пациентов к выполнению рекомендаций врача по контролю ЧСС и приему медикаментозной терапии стала возможна апробация различных вариантов антиангинальной терапии.

В современных клинических рекомендациях отражены подходы к оценке эффективности лечения стенокардии на основании частоты приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке и выраженности ишемических изменений при ХМ ЭКГ [81]. В данной работе мы предложили дополнительные критерии, позволяющие оптимизировать терапию у данной категории больных. В частности, оценку эмоционального статуса и качества жизни пожилых лиц, поскольку эти факторы значительно отягощают течение основного заболевания и затрудняют лечение [124, 125].

При оценке КЖ исходно оказалось, что большинство шкал были менее 50 баллов. Самые низкие показатели в профиле зафиксированы по шкалам физического (PF) и ролевого функционирования (RP), свидетельствующие о том, что физическая активность пациентов значительно ограничена. Также зафиксированы низкие показатели по шкалам жизнеспособности (VT) и эмоционального функционирования (RE), означающие, что повседневная деятельность пациентов ограничена из-за сниженного фона настроения. Низкие показатели шкалы интенсивности боли (BP) свидетельствуют о выраженности стенокардитического синдрома.

Депрессивные проявления различной степени выраженности диагностировали у значительной доли пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией, причем в 49,3 % случаев был вывлен большой депрессивный эпизод. У лиц пожилого возраста с большим депрессивным эпизодом по данным HDRS наблюдается большая частота стенокардитических приступов и меньшая эффективность антиангинальной терапии, что совпадает с литературными данными [10, 17, 36].

Полученные данные соотносятся с данными литературы о высокой распространенности депрессивных тенденций и снижении качества жизни пожилых, тем не менее, были уточнены распространенность депрессивных тенденций и аспекты КЖ, нарушенные у данной категории пациентов [10, 36, 51, 126].

На сегодняшний день для оценки прогноза жизни пациента используются различные маркеры, одним из которых является вариабельность сердечного ритма (ВРС). Оценка вегетативной нервной системы (ВНС) возможна с помощью анализа ВРС, которая является одним из наиболее важных показателей активности ВНС. Доказано, что снижение показателей ВРС является прогностически неблагоприятным признаком, ассоциированным с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью [3, 20, 40, 76, 131, 145, 180].

Однако, не исследована ВРС у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией в качестве маркера эффективности проводимой антиангинальной терапии.

В связи с изложенным выше, объем общепринятых критериев эффективности антиангинальной терапии был дополнен динамикой вегетативного баланса по данным ВРС, оценкой качества жизни и изменением эмоционального статуса.

Согласно современным рекомендациям в комплекс лечения стенокардии обязательно должны быть включены пульсурежающие препараты, поскольку доказано, что подобная терапия снижает сердечно-сосудистую смертность. Адекватная доза пульсурежающих препаратов должна обеспечивать полный антиангинальный эффект и частоту сердечных сокращений (ЧСС) на уровне 55-60 уд. / мин. [80].

В свете данных рекомендаций, лечение ишемической болезни сердца у пожилых ставит ряд проблем перед лечащим врачом, поскольку назначение эффективных доз наиболее широко используемых в качестве пульсурежающих препаратов БАБ, затруднено [90, 96, 177]. Особенности применения

альтернативного пульсурежающего препарата Ивабрадина в качестве монотерапии и/или в комбинации с БАБ [67, 78] у пациентов пожилого и старческого возраста изучены недостаточно (не ясны критерии выбора того или иного варианта антиангинальной терапии, сроки титрования доз, методы контроля эффективности и безопасности лечения).

Таким образом, необходима была разработка наиболее эффективной стратегии ведения и лечения стабильной стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Предпринято комплексное исследование длительного (в течение 3 месяцев) применения бисопролола, ивабрадина, комбинации бисопролола и ивабрадина у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией II и III функционального класса.

При исследовании клинической эффективности различных вариантов антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста было выявлено, что через 1 месяц лечения удается достичь симптоматического контроля заболевания в 61-71% случаев. При длительном постепенном титровании доз пульсурежающих препаратов в течение 3 месяцев удается достичь эффективного антиангинального и пульсурежающего контроля стенокардии. Через 3 месяца лечения достигли целевой ЧСС 78,7% пациентов, получавших бисопролол, 74,1% пациентов, получавших ивабрадин и 88,5% пациентов получавших комбинацию бисопролола и ивабрадина.

Назначение ивабрадина в составе антиангинальной терапии является альтернативой назначению БАБ, когда они противопоказаны или плохо переносятся [80]. Однако ранее не проводилось сравнительных исследований клинической эффективности применения бисопролола, ивабрадина и их комбинации у пожилых пациентов с ИБС и коморбидной патологией. В данной работе была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность антиангинального эффекта бисопролола у пожилых пациентов со стенокардией и антиангинального эффекта ивабрадина у пожилых пациентов со стенокардией и коморбидной патологией, хотя терапия второй

категории пациентов представляла большее количество проблем ввиду множественности патологии.

Впервые была зафиксирована более высокая клиническая эффективность комбинации бисопролола и ивабрадина по сравнению с монотерапией у пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией, по общепринятым критериям: достоверно более значимое увеличение доли пациентов с частотой приступов стенокардии менее 5 эпизодов в неделю и с целевой ЧСС 55-60 уд./ мин, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижении потребности в нитратах короткого действия для купирования ангинозных приступов в неделю, уменьшение частоты, продолжительности суточной ишемии миокарда и максимальной глубины депрессии ST по данным ХМ ЭКГ. Имело место более ранее (через 2 мес.) достижение целевой ЧСС при применении комбинации бисопролола и ивабрадина, по сравнению с монотерапией БАБ или ивабрадином, где аналогичный эффект был достигнут через 3 мес. Кроме того, показана лучшая переносимость терапии ивабрадином и комбинации средних доз бисопролола и ивабрадина по сравнению в монотерапией бисопрололом.

Были выявлены условия и сроки улучшения адаптационных возможностей пациентов по данным ВРС. Улучшения показателей зафиксированы только при достижении эффективного антиангинального эффекта и целевой ЧСС. Через 1 месяц эффективной антиангинальной терапии отмечены позитивные тенденции динамики вегетативного статуса у ряда пациентов. Через 3 месяца эффективного лечения различными вариантами антиангинальной терапии документировано достоверное улучшение показателей ВРС в виде увеличения общей мощности спектра, прироста парасимпатической составляющей вегетативного тонуса, достижения вагосимпатического баланса.

При сравнении были отмечены отличия во влиянии различных вариантов антиангинальной терапии на показатели вегетативного статуса. Так применение бисопролола вызывало увеличение общей мощности спектра и достижение вагосимпатического баланса за счет снижения повышенного

симпатического тонуса, но не влияло на степень нейрогуморальных влияний в регуляции сердечного ритма. Применение комбинации бисопролола и ивабрадина у лиц пожилого возраста наиболее значимо оптимизировало вегетативный баланс: помимо увеличения общей мощности спектра и достижения вагосимпатического баланса за счет прироста парасимпатической составляющей, уменьшилась степень недостаточности парасимпатической реактивности при выполнении активной ортостатической пробы, снизилась степень нейрогуморальных влияний в регуляции сердечного ритма.

В связи с изложенным выше, оценка динамики показателей адаптации по данным ВРС может рассматриваться как критерий выбора схемы антиангинальной терапии и критерий оценки эффективности антиангинальной терапии.

Так, при выявлении пациентов со снижением общей мощности спектра (TP 476 (398,5;723,5) мс^2), преобладании симпатического тонуса (LF/HF 2,1 (1,8;2,4)) низкой реактивностью парасимпатического отдела при выполнении активной ортостатической пробы (K 30/15 1,25(1,14;1,34)), повышением нейрогуморальных влияний в регуляции сердечного ритма (VLF 147 (102;167,4) мс^2) целесообразно рассмотреть вопрос о выборе комбинации бисопролола и ивабрадина, а не монотерапии бисопрололом.

Повышение качества жизни является дополнительным критерием эффективности проводимой антиангинальной терапии пациентов пожилого и старческого возраста. Достоверное улучшение показателей качества жизни выявлено только у пациентов, достигших эффективного антиангинального и пульсурежающего контроля заболевания не ранее 3 месяцев лечения. Наблюдалась достоверная положительная динамика по шкалам интенсивность боли, физическое функционирование и результирующей шкале физического здоровья у пациентов всех групп. Полученные данные сопоставимы с данными литературы об улучшении качества жизни на фоне эффективной терапии [43, 81], однако сроки улучшения КЖ и изменение отдельных компонентов КЖ в зависимости от выбора антиангинальных препаратов ранее не были описаны.

Назначение ивабрадина позволяет улучшить КЖ у пациентов с выраженным снижением психологического компонента здоровья по шкалам социального функционирования, жизнеспособности и результирующей шкале психологического здоровья (MCS). Выбор комбинации бисопролола и ивабрадина улучшает показатели КЖ по шкалам: физическое функционирование, интенсивность боли, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, общее состояние здоровья, отражающим физический и психологический компоненты здоровья. Назначение бисопролола улучшает только показатели шкал физического компонента здоровья: физическое функционирование, ролевое функционирование и интенсивности боли.

Поэтому у пациентов пожилого и старческого возраста при выявлении сниженных показателей психологического компонента здоровья (общее состояние здоровья GH $39,5 \pm 1,4$, социальное функционирование SF $50,5 \pm 0,9$, эмоциональное функционирование RE $20,8 \pm 2,4$) и по результирующей шкале психологического здоровья (MCS $35,8 \pm 4,1$) целесообразно рассмотреть вопрос о выборе комбинации бисопролола и ивабрадина, а не монотерапии. Поскольку данная комбинация увеличивает как показатели физического компонента здоровья, так и психологического компонента здоровья.

Оценка эмоционального статуса позволяет осуществлять персонализированный подбор антиангинальной терапии. При выявлении малого депрессивного эпизода у лиц пожилого и старческого возраста на старте антиангинальной терапии целесообразно обсудить выбор пульсурежающего препарата (бисопролол и/или ивабрадин), поскольку назначение бисопролола данной категории пациентов может ухудшить показатели депрессии. Назначение ивабрадина не оказывает отрицательного влияния на эмоциональный статус пациентов пожилого и старческого возраста. В процессе подбора антиангинальной терапии пациентам пожилого возраста со стабильной стенокардией также целесообразно мониторировать

состояние эмоционального статуса, поскольку данные показатели влияют на эффективность контроля стенокардии.

Была разработана прогностическая модель оценки эффективности антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с помощью метода бинарной логистической регрессии. Установлено, что вероятность получения полного контроля стенокардии была достоверно ассоциирована с возрастом, среднесуточной ЧСС, мощностью спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты VLF по данным ВРС, количеством баллов по шкале HDRS, с уровнем психического здоровья в профиле КЖ и приверженностью. Прогностическая модель выглядит следующим образом:

$$P = 1/(1 + e^{-Z}), Z = b_V X_V + b_{ЧСС} X_{ЧСС} + b_{VLF} X_{VLF} + b_{HDRS} X_{HDRS} + b_{MCS} X_{MCS} + b_{приверж} X_{приверж} + a, \text{ где}$$

X_V – возраст пациента, $X_{ЧСС}$ – среднесуточная ЧСС по ХМ ЭКГ, X_{VLF} – абсолютные значения мощности VLF, X_{HDRS} – балл по шкале HDRS, X_{MCS} – значение результирующего показателя психологического здоровья в профиле КЖ, $X_{приверж}$ – наличие приверженности к лечению, b – регрессионные коэффициенты соответствующих предикторов, a – константа.

Алгоритм дифференцированного подбора антиангинальной терапии разработан с учетом информированности о заболевании и приверженности к лечению, оценки коморбидной патологии, побочных явлений пульсурежающих средств, вегетативной регуляции сердечного ритма, динамики эмоционального статуса и качества жизни.

В комплекс лечения пожилых пациентов целесообразно включать ТО по разработанной структурированной программе. Разделение пациентов на группы обучения может проводиться на основании оценки когнитивных функций. Оценить результаты ТО у каждого пациента в группе возможно по результатам анкетирования.

Для пациентов с низким уровнем информированности после обучения в группе (менее 3 баллов в анкете) и пациентов с умеренными когнитивными

нарушениями необходимо предусмотреть возможность продолжения ТО в форме индивидуального консультирования.

С целью дифференцированного подбора антиангинальной терапии комплекс обследования целесообразно дополнить оценкой ВРС, состояния КЖ и эмоционального статуса.

Выбор комбинации бисопролола и ивабрадина у пациентов пожилого и старческого возраста в составе антиангинальной терапии является альтернативой назначению бисопролола в следующих случаях:

- При выявлении пациентов со снижением общего фона регуляции ВНС (TP менее 400 мс^2), низкой реактивностью парасимпатического отдела при выполнении активной ортостатической пробы (К 30/15 менее 1,14), повышением гуморальной регуляции сердечного ритма (VLF более 156 мс^2) предпочтительно назначение комбинации бисопролола и ивабрадина;

- Кроме того, назначение ивабрадина в составе антиангинальной терапии может быть показано при выявлении большого депрессивного эпизода, а назначение бисопролола лицам с малым депрессивным эпизодом нежелательно, т.к. может ухудшить показатели депрессии.

- При выявлении низких (менее 30 баллов) показателей по результирующей шкале психологического здоровья (MCS) целесообразно рассмотреть вопрос о выборе комбинации бисопролола и ивабрадина, а не монотерапии бисопрололом.

- Выбор ивабрадина у пациентов пожилого и старческого возраста в составе антиангинальной терапии является оптимальным, когда БАБ противопоказаны или плохо переносятся.

- Титрование доз бисопролола и ивабрадина должно проводиться постепенно до достижения полного антиангинального и пульсурежающего эффекта.

При достижении антиангинального эффекта и целевой ЧСС по клиническим критериям и данным ХМ ЭКГ, целесообразно повторное проведение ВРС, оценки КЖ и эмоционального статуса у группы пациентов с

исходно сниженной общей мощностью спектра, большим депрессивным эпизодом и снижением психологического компонента здоровья для решения вопроса о дальнейшем составе антиангинальной терапии.

Продолжительность предложенного алгоритма 3 месяца позволяет достичь высокой приверженности больного, полного антиангинального и пульсурежающего эффекта, повышения адаптационных возможностей пациента, улучшения нарушенных аспектов КЖ и эмоционального статуса.

ВЫВОДЫ

1. Большинство пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией характеризуются низкой информированностью о заболевании, недостаточной приверженностью к терапии и неэффективностью контроля стенокардии, что сочетается с изменениями социально-психологического статуса. Дифференцированный подход к терапевтическому обучению с учетом социально-психологических особенностей позволяет улучшить информированность о заболевании у большинства больных без когнитивных нарушений и у 63% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, что повышает приверженность к лечению с 30% до 96%.
2. Недостаточная эффективность пульсурежающей антиангинальной терапии у лиц пожилого и старческого возраста в значительной степени связана с наличием почти у половины пациентов коморбидной патологии, определяющей противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов. При попытке увеличения дозы бета-адреноблокаторов с целью достижения целевой частоты сердечных сокращений у каждого третьего больного возникают побочные эффекты в виде артериальной гипотонии, атриовентрикулярной блокады 1-2 степени, брадикардии, бронхообструкции, перемежающейся хромоты, что ограничивает подбор эффективных доз препаратов и негативно отражается на приверженности пациентов к лечению.
3. У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией выявлены преимущества применения комбинации бисопролола и ивабрадина по сравнению с монотерапией за счет сокращения сроков достижения целевой частоты сердечных сокращений, большего антиангинального и пульсурежающего эффекта, что сочетается с более выраженным снижением нейрогуморальных влияний на вегетативную регуляцию сердечного ритма и уменьшением парасимпатической недостаточности по

данным вариабельности ритма сердца, улучшением показателей качества жизни как по физической, так и психологической составляющей.

4. У больных с коморбидной патологией назначение ивабрадина позволяет получить эффективный контроль стабильной стенокардии на фоне уменьшения проявлений вегетативной дисфункции, сопоставимый с пациентами без отягощающих заболеваний, получающих бисопролол в оптимальных дозах. При этом применение ивабрадина не оказывает отрицательного влияния на эмоциональный статус больных, тогда как назначение бисопролола ухудшает состояние у ряда пожилых пациентов с исходными депрессивными проявлениями.
5. Вероятность получения эффективного контроля стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста определяется как возрастом больных и приверженностью их к лечению, так и достижением на фоне терапии целевой частоты сердечных сокращений, снижением парасимпатической недостаточности и нейрогуморальных влияний на вегетативную регуляцию сердечного ритма по данным вариабельности ритма сердца, улучшением эмоционального статуса, повышением уровня социального функционирования и общего состояния здоровья профиля качества жизни.
6. У лиц пожилого и старческого возраста симптоматический антиангинальный контроль достигается раньше эффективного пульсурежающего, сочетающегося с нормализацией исходно нарушенных показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы за счет вагосимпатического баланса, повышения общей мощности спектра, снижения гуморально-метаболических влияний на вегетативную регуляцию сердечного ритма, наступающих не ранее 3 месяцев лечения.
7. Применение алгоритма дифференцированного подбора антиангинальной терапии с учетом коморбидной патологии, побочных явлений пульсурежающих средств, состояния вегетативной регуляции сердечного ритма, динамики эмоционального статуса и качества жизни способствует повышению эффективности лечения стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности антиангинальной терапии лицам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией показано проведение терапевтического обучения по адаптированной, пролонгированной программе с учетом их социально-психологической характеристики для повышения приверженности к лечению.
2. Для дифференцированного подбора антиангинальной терапии лицам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией необходимо учитывать коморбидную патологию и в комплекс обследования включать исследование variability ритма сердца, оценку эмоционального статуса и качества жизни.
3. При выявлении пациентов со снижением общего фона регуляции вегетативной нервной системы (TP менее 400 мс^2), низкой реактивностью парасимпатического отдела при выполнении активной ортостатической пробы (K 30/15 менее 1,14), повышением гуморальной регуляции сердечного ритма (VLF более 156 мс^2) предпочтительно назначение комбинации бисопролола и ивабрадина для улучшения контроля заболевания.
4. При определении депрессивного эпизода, низкого показателя психологического компонента здоровья в профиле качества жизни и повышенной гуморальной регуляции по данным variability ритма сердца рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении в качестве пульсурежающего препарата ивабрадина или его комбинации с низкими дозами бисопролола.
5. При динамическом наблюдении и выявлении преобладания нейрогуморальных влияний на вегетативную регуляцию сердечного ритма и парасимпатической недостаточности по данным variability ритма сердца, снижении показателя психологического компонента здоровья в профиле качества жизни и ухудшении эмоционального статуса рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении ивабрадина или его комбинации с бисопрололом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
БАБ	бета-адреноблокаторы
ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ВНС	вегетативная нервная система
ВРС	вариабельность ритма сердца
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КЖ	качество жизни
САД	систолическое артериальное давление
СИМ	суточная ишемия миокарда
СД	сахарный диабет
ССС	сердечно-сосудистая система
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
HDRS	Hamilton rating scale for depression
MMSE	mini-mental state examination
MOS Sf-36	medical outcomes study: 36-item short form survey (опросник качества жизни)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Агеев, Ф. Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4 (14). – С. 190–195.
3. Анализ взаимосвязи показателей variability ритма сердца / Н. А. Парамонова, А. С. Бань, Г. М. Загородный, Д. С. Бань // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 21–24.
4. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2 / Ю. А. Карпов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10. – С. 83–89.
5. Антиишемический эффект метопролола и риск развития нарушений углеводного обмена у больных стенокардией / Е. В. Бочкарева [и др.] / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (6). – С. 23–28.
6. Аронов, Д. М. Актуальные вопросы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Медицинский совет. – 2010. – № 1. – С. 20–27.
7. Аронов, Д. М. Лечение больных стабильной стенокардией / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 368–375.
8. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.
9. Багликов, А. Н. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ / А. Н. Багликов, В. В. Рафальский // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 9. – С. 22–28.

10. Байкова, И. А. Распространенность и клинические проявления депрессии среди пациентов общесоматической клиники / И. А. Байкова // Медицина. – 2006. – № 4. – С. 53-56.
11. Беялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности : монография / Ф. И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГИУВА, 2011. – 306 с.
12. Бойцов, С. А. Высокая смертность от ИБС в Российской федерации: Проблемы формирования статистических данных / С. А. Бойцов, Н. Н. Никулина // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 19–25.
13. Болдуева, С. А. Психологические особенности и вариабельность сердечного ритма у внезапно умерших и выживших больных инфарктом миокарда / С. А. Болдуева, О. В. Трофимова, В. С. Жук // Терапевт. арх. – 2006. – № 12. – С. 35–40.
14. Бронский, В. И. Восприятие жизненных событий, психологические защиты и подходы к психотерапевтической коррекции больных артериальной гипертензией / В. И. Бронский, П. С. Лапанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (2). – С. 19–23.
15. Бубнова, М. Г. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике: Российское исследование «Перспектива» (часть 1) / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 47–56.
16. Бубнова, М. Г. Новые возможности триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики: Российское исследование «Перспектива» (часть 2) / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 70–80.
17. Васюк, Ю. А. Диагностика и лечение депрессий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Ю. А. Васюк. – М., 2006. – 56 с.

18. Вельтищев, Д. Ю. Стресс и тревога в амбулаторной медицинской практике: общие и аллергологические аспекты диагностики и терапии / Д. Ю. Вельтищев // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 9. – С. 11–14.
19. Влияние блокатора I_f-каналов ивабрадина на показатели функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в период стабильного течения заболевания / А. Д. Комлев [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – № 3. – С. 23–28.
20. Влияние депрессивного состояния на показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и коррекция выявленных нарушений с помощью терапии антидепрессантом тианептином / Г. Н. Соболева [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 11. – С. 4–8.
21. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / С. В. Недогода [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (5). – С. 33–38
22. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, О. Н. Кудряков, К. Г. Куликов // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 45–49.
23. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему / А. М. Калинина, Е. В. Кокурина, Е. В. Бочкарева, С. А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6 (2). – С. 81–86.
24. Вундервальд Д. С., Хохлов А. Л. Клиникоэкономический анализ применения препаратов, урежающих частоту сердечных сокращений, у пациентов с ишемической болезнью сердца // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. – № 310. – С. 43–45.

25. Вундервальд, Д. С. Влияние бисопролола и ивабрадина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения / Д. С. Вундервальд, А. Л. Хохлов // Биомедицина. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 68–70.
26. Галеева, З. М. Ивабрадин и β -адреноблокаторы – препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения / З. М. Галеева, Н. А. Андреичев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 59–65.
27. Глезер, М. Г. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ / М. Г. Глезер, Р. Т. Сайгитов // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 11. – С. 65–75.
28. Глезер, М. Г. Предуктал МВ в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований / М. Г. Глезер. – М., 2009. – 20 с.
29. Глезер, М. Г. Приверженность больных со стабильной стенокардией к лечению триметазином МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ / М. Г. Глезер, Р. Т. Сайгитов // Кардиология. – 2012. – № 11. – С. 4–11.
30. Глезер, М. Г. Фармакологическая коррекция частоты сердечных сокращений при ишемии миокарда / М. Г. Глезер, Е. И. Асташкин // Тер. архив. – 2012. – № 4. – С. 68–73.
31. Григорьева, Н. Ю. Ишемическая болезнь сердца и сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких: новый взгляд на сочетанное течение / Н. Ю. Григорьева // Клин. медицина. – 2009. – № 2. – С. 57–60.
32. Гуревич, М. А. Особенности течения и фармакотерапии ИБС у пожилых / М. А. Гуревич, Л. В. Архипова // Рос. кардиологический журн. – 2010. – № 1. – С. 88–91.

33. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях / Ю. А. Васюк, Т. В. Довженко, Е. Л. Школьник, Е. В. Ющук. – М., 2008.
34. Диагностика и лечение стабильной стенокардии : Российские рекомендации. – М. : Комитет экспертов ВНОК, 2008.
35. Довженко, Т. В. Расстройства депрессивного спектра с кардиологическим синдромом у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Т. В. Довженко // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – № 12. – С. 2–5.
36. Долгих, В. Т. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении осложненного острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа / В. Т. Долгих, А. И. Кондратьев, А. О. Стоцкий // Терапевт. арх. – 2010. – № 1. – С. 27–31.
37. Ерофеева, С. Б. Место ивабрадина – первого If ингибитора избирательного и специфического действия – в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / С. Б. Ерофеева, О. А. Манешина, Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 10–22.
38. Загидуллин, Н. Ш. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Н. Ш. Загидуллин // Клин. фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 3. – С. 1–6.
39. Задионченко, В. С. Коррекция вариабельности ритма сердца кардиоселективными бета1-адреноблокаторами у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем / В. С. Задионченко, З. О. Гринева // Клин. геронтология. – 2008. – № 6. – С. 10–15.
40. Злоказова, М. В. Опыт применения Вальдоксана при лечении умеренных и тяжелых депрессивных расстройств непсихотического уровня у амбулаторных пациентов / М. В. Злоказова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 4. – С. 39–41.

41. Иванов, С. В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике: результаты Российского мультицентрового исследования ХРОНОС / С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009 . – № 6. – С. 14–17.
42. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы / Т. Г. Хелия [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 5. –С. 61–66.
43. Исследование «Прогноз ИБС» – опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ИБС / А. М. Малышева [и др.] / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 1. – С. 32–39.
44. Калинина А.М.Стабильная стенокардия: школа здоровья / под ред. Р. Г. Оганова. – М. : Геотар медиа, 2010. – С. 176.
45. Карпов, Ю. А. Лечение стенокардии: поиск оптимального решения / Ю. А. Карпов // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 13–18.
46. Карпов, Ю. А. Ивабрадин как новая составляющая эффективного лечения больных стабильной стенокардией / Ю. А. Карпов, В. В. Буза // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 248–252.
47. Карпов, Ю. А. Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: рекомендации Европейского общества кардиологов 2006 / Ю. А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, № 14. –С. 94–97.
48. Карпов, Ю. А. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 30–35.

49. Катамадзе, Н. О. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска / Н. О. Катамадзе, Л. Л. Берштейн, Ю. Н. Тришкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 2. – С. 76–80.
50. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е. И. Чазов [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28–37.
51. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Н. М. Коломоец [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 5. – С. 44–50.
52. Козлова, С. Н. Особенности коморбидности депрессии и ишемической болезни сердца, предрасполагающие к развитию депрессии в постинфарктном периоде / С. Н. Козлова // Психические расстройства в общей медицине. – 2007. – № 4. – С. 38–42.
53. Комисаренко, И. А. Тактика ведения больных с ишемической болезнью сердца. Акцент на цитопротекцию / И. А. Комисаренко, О. М. Михеева // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 24–29.
54. Комлев, А. Д. Влияние блокатора каналов I_{Ca} Ивабрадина на показатели функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в период стабильного течения заболевания / А. Д. Комлев, А. И. Кузьяев // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82, № 3. – С. 23–27.
55. Копытов, Ф. Ю. Прогностическое значение психических и патохарактерологических расстройств в прогрессировании ИБС / Ф. Ю. Копытов, В. Э. Медведев, Ю. М. Никитина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 24–27.
56. Кузнецов, А. Н. Почему важна своевременная диагностика хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца /

- А. Н. Кузнецов, Н. Ю. Григорьева, Е. Г. Шарабрин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 3. – С. 47–50.
57. Курочкина, О. Н. Проблемы комплаенса больных ИБС постинфарктным кардиосклерозом / О. Н. Курочкина, А. Л. Хохлов // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2012. – № 8. – С. 13–18.
58. Лазебник, Л. Б. Старение и полиморбидность / Л. Б. Лазебник // Consilium Medicum. – 2005. – № 12. – С. 1–7.
59. Лебедева, Е. В. К вопросу о терапии аффективных расстройств у пациентов с ИБС / Е. В. Лебедева, Н. Т. Сергиенко, А. Н. Репина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 51–52.
60. Лечение пожилых с сочетанием хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / И. В. Айрапетова, Е. Д. Ли, О. О. Кузнецов, Ю. В. Конев // Клин. геронтология. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 14–17
61. Лопатин, Ю. М. Антиангинальная терапия больных стабильной стенокардией: фокус на снижение частоты сердечных сокращений / Ю. М. Лопатин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 41–45.
62. Лопатин, Ю. М. Изменяются ли наши взгляды на контроль ЧСС у больных стабильной стенокардией после исследования beautiful / Ю. М. Лопатин // Мед. вестн. – 2009. – № 10. – С. 37–40.
63. Лопатин, Ю. М. Новая стратегия лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений / Ю. М. Лопатин, Г. П. Арутюнов // Здоровье Украины. – 2008. – № 11–1 (7). – С. 14–16.
64. Лупанов, В. П. Лечение хронической рефрактерной стенокардии / В. П. Лупанов, Д. М. Аронов // Медицинский совет. – 2010. – № 11. – С. 34–39.
65. Мазо, Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев, Н. Н.

- Петрова // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 87–96.
66. Маколкин, В. И. Может ли комбинация β -адреноблокатора и ивабрадина повысить эффективность лечения стабильной стенокардии / В. И. Маколкин // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 11. – С. 7–11.
67. Маколкин, В. И. Может ли частота сердечных сокращений рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Маколкин, Ф. Н. Зябров // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2007. – Т. 12, №1. – С. 62–65.
68. Маколкин, В. И. Частота сердечных сокращений как прогностический фактор у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. И. Маколкин, Ф. Н. Зябров // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 55–60.
69. Маликов, В. Е. Фармакологическая коррекция индукции про- и противовоспалительных цитокинов и состояния системы энергетического обеспечения у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / В. Е. Маликов, М. А. Арзуманян, О. П. Донецкая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 5. – С. 57–61.
70. Медведев, В. Э. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. Э. Медведев, А. В. Епифанов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2010. – № 3. – С. 31–36.
71. Медведев, В. Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – № 3. – С. 19–23.
72. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 36–41.

73. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В. П. Михин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 96.
74. Мирзаханова, Л. Р. Уровень биомаркеров, дисфункция левого желудочка, роль коронарных поражений у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / Л. Р. Мирзаханова, Ф. А. Кулиев, Е. И. Шориков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (5). – С. 39–44.
75. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново, 2002. – С. 290.
76. Москалюк, М. И. Оценка влияния If ингибитора кораксана на показатели вегетативной регуляции сердечного ритма, эндотелиальной функции и упруго-эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. канд. мед. наук / Москалюк М. И. – Курск, 2008.
77. Мусихина, Н. А. Влияние ивабрадина в комплексной терапии с периндоприлом на вариабельность ритма сердца и функциональные свойства эндотелия больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией / Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон // Сердце. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 137–140.
78. Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганова. – М. : Силиция-Полиграф, 2009. – С. 336.
79. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 6, прил. 4. – 36 с.
80. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6), прил. 2. – 40 с.
81. Никитина, Ю. А. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца / Ю. А. Никитина, Ф.Ю. Копылов // Врач. – 2008. – № 4. – С. 2–5.

82. Овчаренко, С. И. Оценка эффективности и безопасности применения первого ингибитора I β рецепторов Ивабрадина (Кораксана) у больного, страдающего ишемической болезнью сердца и бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, Л. С. Камшилина // Фарматека. – 2009. – № 12. – С. 105–108.
83. Оганов, Р. Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 101–104.
84. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.
85. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 4–7.
86. Особенности показателей углеводного обмена у больных стенокардией на фоне приема метопролола и его комбинации с триметазидином / Е. В. Бочкарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 10–15.
87. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 49–52.
88. Остроумова О. Д., Фармакокинетика и фармакодинамика β -адрено-блокатора бисопролола. От механизма действия к клиническим особенностям / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 3. – С. 73–82.
89. Оценка клинической эффективности включения ивабрадина и небиволола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с

- дисфункцией левого желудочка / И. П. Татарченко [и др.] // Терапевт. архив. – 2008. – № 9. – С. 40–44.
90. Перепеч, Н. Б. Коррекция частоты сердечных сокращений у больных стабильной стенокардией: позиция β -адреноблокаторов / Н. Б. Перепеч // Сердце. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 34–40.
91. Поздняков, Ю. М. Коронарный клуб: рекомендовано врачам, ведущим «Школы здоровья» для больных ишемической болезнью сердца / Ю. М. Поздняков, С. В. Белоносова. – М. : Синергия, 2008. – 80 с.
92. Полиморбидность – причина диагностических ошибок и расхождения клинического и морфологического диагноза / А. Л. Верткин [и др.] // Врач скорой помощи. – 2011. – № 6. – С. 12.
93. Психовегетативные соотношения в кардиологии и значение их медикаментозной коррекции / А. В. Недоступ [и др.] // Терапевт. арх. – 2007. – № 1. – С. 68–73.
94. Пузырев, В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека / В. П. Пузырев, М. Б. Фрейдин // Acta Naturae. – 2009. – Vol. 3. – P. 57–63.
95. Ребров, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – С. 95.
96. Российское исследование ПАРАЛЛЕЛЬ. Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке добавления к терапии триметазида МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 13.
97. Свет, А. В. Кардиореабилитация больных стабильной ИБС: особенности приверженности лечению / А. В. Свет, А. А. Долецкий // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 9. – С. 52–56.
98. Семке, В. Я. Качество жизни и психическое здоровье / В. Я. Семке, И. Е. Куприянова. – Томск : РАСКО, 2004.

99. Смулевич, А. Б. Психосоматические расстройства / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, А.Н. Львов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. № – С. 4–36.
100. Смулевич, А. Б. Психические расстройства в клинической практике / А. Б. Смулевич, А. В. Андриющенко. – М., 2010.
101. Смулевич, А. Б. Психокardiология / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Добижев. – М. : Мед. информ. аг-во, 2005. – 784 с.
102. Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику / Я. А. Орлова, Г. В. Макарова, Г. В. Михайлов, Ф. Т. Агеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 89.
103. Современные возможности оптимизации лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией при применении зофеноприла / А. Г. Евдокимова, В. В. Евдокимов, Н. В. Леоненко, А. В. Сметанин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 85–92.
104. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Ч. 1. Коррекция тканевого энергодефицита / С. А. Румянцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (6). – С. 44–49.
105. Состояние коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным селективной коронароангиографии / Н. Ю. Григорьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (5). – С. 29–32.
106. Сравнительная оценка шкал CESD, BDI и HADS в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андриющенко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Сеченова. – 2003. – № 5. – С. 11–16.
107. Стабильная стенокардия: учебное пособие / М. Г. Глезер, И. В. Киселева, Т. В. Шокина, М. В. Новикова. – М., 2010. – 120 с.

108. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 93–100.
109. Тардиф, Дж. С. Эффективность действия ивабрадина для пациентов с хронической стабильной стенокардией, применение в комбинации с бета-блокаторами: 4-месячное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование / Дж. С. Тардиф, П. Пониовски, Т. Кахан // Eur. Heart. – 2009. – № 30. – С. 540–548.
110. Терапия депрессивных расстройств в кардиологической практике (опыт применения препарата Опра) / А. Л. Сыркин, В. Э. Медведев, А. П. Троснова, А. В. Добровольский // Психические расстройства в общей медицине. – 2006. – №2. – С. 28–31.
111. Терапия ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, кардиогемодинамика и суточная вариабельность ритма сердца у пожилых пациентов с артериальной гипертензии, ИБС и сахарным диабетом / О. О. Кузнецов, Е. Д. Ли, Т. Н. Личко, Л. Б. Лазебник // Клин. геронтология. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 22–28.
112. Терещенко, С. Н. Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению / С. Н. Терещенко // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 07, № 5. – С. 23–28.
113. Терещенко, С. Н. Возможность применения ивабрадина в комплексной терапии острого коронарного синдрома / С. Н. Терещенко, А. В. Голубев, И. В. Косицына // Кардиология. – 2008. – № 7. – С. 10–13.
114. Толпыгина, С. Н. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра Прогноз ИБС (часть 2) / С. Н. Толпыгина, Ю. Н. Полянская, С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 5. – С. 494–499.
115. Турищев, С. Н. Формирование вектора психического комфорта фитосредствами / С. Н. Турищев // Врач. – 2008. – № 3. – С. 43–45.

116. Федорец, В. Н. ИБС у больных пожилого возраста с поведенческим типом А (психосоциальные, клинко-функциональные изменения, возможности коррекции) / В. Н. Федорец // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 67–72.
117. Филиппова, Т. В. Вариабельность ритма сердца у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ее динамика при использовании лазеротерапии / Т. В. Филиппова, О. А. Зубова // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 57, № 3. – С. 27–31.
118. Фомин, И. В. Антиангинальный эффект длительного применения ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / И. В. Фомин, Ф. Ю. Валикулова // Кардиология. – 2009. – № 3. – С. 9–15.
119. Фрид, С. А. Клиническая оценка антиангинальной эффективности и безопасности ивабрадина у пожилых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / С. А. Фрид, Э. Г. Муталова, А. А. Садыкова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 67–73.
120. Хурс, Е. М. Структурно-функциональные характеристики здорового сердца и их взаимосвязи с вегетативной регуляцией сердечного ритма / Е. М. Хурс, А. В. Поддубная // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 80–86.
121. Частота пульса и смертность от ССЗ у российских мужчин и женщин / С. В. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2005. – Т. 10. – С. 45–50.
122. Шальнова С.А., Оганов Р.Г. ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY// Кардиология . – 2013. – Т.53. – №8. – С. 28–33.
123. Шальнова, С. А. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России / С. А. Шальнова, Р. Г. Станов, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3 (4). – С. 4–11.

124. Шангина, О. А. Качество жизни пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидными депрессивными расстройствами на фоне терапии различными группами антиангинальных препаратов / О. А. Шангина, В. И. Костин // Клин. медицина. – 2005 . – Т. 83, № 7. – С. 35–37.
125. Шангина, О. А. Современные возможности оптимизации качества жизни в процессе терапии пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами / О. А. Шангина // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – № 2. – С. 23–25.
126. Шилов, А. М. Современные аспекты лечения стабильной стенокардии в практике врача первичного звена / А. М. Шилов, А. О. Осия // РМЖ. – 2010. – № 3. – С. 93–99.
127. Школьник, Е. Л. Перспективы применения ивабрадина в лечении больных с острым инфарктом миокарда / Е. Л. Школьник // Consilium Medicum. – 2011. – № 1. – С. 69–74.
128. Эффективность и безопасность комбинации β -адреноблокатора бисопролола и ингибитора If-каналов ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2010. – №10. – С. 16–21.
129. Эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Хамаева [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 1. – С. 15–19.
130. Эффективность пульсурежающей терапии с применением ивабрадина у больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома / В. С. Моисеев [и др.] // Клин. фармакология и терапия. – 2010. – № 4. – С. 33–37.
131. Юдаева, Ю. А. Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезнью легких / Ю. А. Юдаева, К. М. Иванов, А. Р. Корнякова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 123–130.

132. A cognitive learning model of clinical nursing leadership / J. Pepin [et al.] // Nurse Education. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 268–273.
133. A Twin Study of Depression Symptoms, Hypertension, and Heart Disease in Middle-Aged Men / J. F. Scherrer [et al.] // Psychosomatic Med. – 2003. – Vol. 5. – P. 548–557.
134. Aalbers, J. Comparison of ivabradine plus beta-blockers versus beta-blocker therapy only / J. Aalbers // Cardiovasc. J. Afr. – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 116.
135. Absence of Relation Between Depressive Symptoms and Carotid Intimal Medial Thickness in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. C. Rice [et al.] // Psychosom. Med. – 2009. – Vol. 71. – P. 70–76.
136. Alexander, H. Heart Rate Variability in Acute Coronary Syndrome Patients With Major Depression Influence of Sertraline and Mood Improvement / H. Alexander, N. Glassman, J. Bigger // Arch. Gen. Psychiatry. – 2007. – Vol. 64 (9). – P. 1025–1031.
137. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function / C. Pizzi [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (9). – P. 1110–1117.
138. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving betablockers / G. Flannery, R. Gehrig-Mills, B. Billah, H. Krum // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101. – P. 865–869.
139. Anhedonia Predicts Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients 1 Year After Acute Coronary Syndrome / W. Karina, Ph. D. Davidson // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 480–488.
140. Ann, Arbor. Relationship of depression, stress and endothelial function in stable angina patients / Arbor Ann // Physiol. Behav. – 2013. – № 118. – P. 52–58.
141. Antianginal and antiischemic effects of ivabradin, an If inhibitor in stable angina / J. D. Borer [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 817–823.

142. Ashrafian, H. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint / H. Ashrafian, A. G. Violaris // *Prim. Care Respir. J.* – 2005. – Vol. 14 (5). – P. 236–241.
143. Borer, J. S. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective If current inhibitor / J. S. Borer, J. Y. Henzey // *Am. J. Ther.* – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 461–473.
144. Brasil Santos, D. Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test / D. Brasil Santos, C. A. de Assis Viegas // *Rev. Port. Pneumol.* – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 11–25.
145. Camillo, C. A. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD / C. A. Camillo // *Lung.* – 2008. – Vol. 186, № 6. – P. 393–401.
146. Camm, A. J. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S 16257) in adult patient with normal electrophysiology / A. J. Camm, C. P. Lau // *Drug R&D.* – 2003. – Vol. 4. – P. 83–89.
147. Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes / S. M. Guinjoan [et al.] // *J. Psychosom Res.* – 2004. – Vol. 56. – P. 83–88.
148. Cardiovascular Event Rates in Diabetic and Nondiabetic Individuals With and Without Established Atherothrombosis (From the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry) / M. Krempf [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (5). – P. 667–671.
149. Cazzola, M. β -blockers are safe in patients with chronic obstructive pulmonary disease, but only with caution / M. Cazzola // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 661–662.
150. Cekici, L. Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects: a placebo-controlled / L. Cekici // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 67, № 4. – P. 394–402.
151. Chang, C. L. Cardiosensitive and non-sensitive beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise / C. L. Chang // *Intern. Med. J.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 193–200.

152. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression / L. W. Thompson [et al.] // *Am. J. of Geriatric Psychiatry*. – 2001. – Vol. 9. – P. 225–240.
153. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings / S. Fasullo [et al.] // *Cardiac Failure*. – 2009. – Vol. 15. – P. 856–863.
154. Contribution of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ.* – 2003. – Vol. 284. – P. 676–682
155. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 4. – C. 2068–2075.
156. Curkendall, S. M. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. M. Curkendall, C. DeLuise, J. K. Jones // *Annals of Epidemiology*. – 2006. – Vol. 16, № 1. – C. 63–70.
157. Depression and coronary heart disease / J. H. Lichtman [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 17. – P. 1768–1775.
158. Depression Symptom Severity and Reported Treatment History in the Prediction of Cardiac Risk in Women With Suspected Myocardial Ischemia The NHLBI–Sponsored WISE Study / T. Rutledge [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 874–880.
159. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction / R. M. Carney [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2024–2028.
160. Depressive symptomatology and the prevalence of cardiovascular risk factors among older men and women from Cyprus; the MEDIS (Mediterranean Islands Elderly) epidemiological study / D. B. Panagiotakos [et al.] // *J. of Clinical Nursing*. – 2008. – Vol. 17, № 5. – P. 688–695.
161. Depressive symptoms and health quality of life: the Heart Soul Study / D. O. Rou [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290 (2). – P. 215–221.

162. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans / A. A. Ariyo [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1773.
163. Depressive symptoms are the strongest predictors of short term declines in health status in patients with heart failure / J. S. Rumsfeld [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42 (10). – P. 1811–1817.
164. Depressive symptoms as risk factor of cardiovascular mortality in older European men: the Finland, Italy and Netherlands Elderly (Fine) study / M. H. Kamphuis [et al.] // *Eur. J. of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2006. – Vol. 13. – P. 199–206.
165. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease / M. A. Whooley [et al.] // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300 (20). – P. 2379–2388.
166. Dietre, G. B. Is pharmacologic care of chronic obstructive pulmonary disease consistent with the guidelines? / G. B. Dietre // *Popul. Health, Manag.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 21–26.
167. DiFrancesco, D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers / D. DiFrancesco // *Pharmacol Res.* – 2006. – Vol. 53. – P. 399–406.
168. DiFrancesco, D. If current inhibitors: properties of drug channel interaction / D. DiFrancesco // *Selective and Specific If channel Inhibition in Cardiology* / ed. by K. Fox. – London, UK : Science Press Ltd., 2004. – P. 1–13.
169. Dimsdale, J. E. Psychological Stress and Cardiovascular Disease / J. E. Dimsdale // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1237–1246.
170. Dransfield, M. T. Use of beta-blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD / M. T. Dransfield // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, № 4. – P. 301–305.
171. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL (Citations 1) / C. Ceconi [et al.] // *Int. J. of Cardiology*. – 2011. – Vol. 146, № 3. – P. 408–414.

172. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis / N. Danchin, M. Marzilli, A. Parkhomenko, J. P. Ribeiro // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 120 (2). – P. 59–72.
173. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty two European countries / K. Kotseva [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2009. – Vol. 16 (2). – P. 121–137.
174. Everson-Rose, S. A. Psychosocial factors and cardiovascular diseases / S. A. Everson-Rose, T. T. Lewis // *Ann. Rev. Public. Health.* – 2005. – Vol. 26. – P. 469–500.
175. Ferrari, R. Editorial: heart rate / R. Ferrari // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2003. – Vol. 5. – P. 1–2.
176. First results of the study CHD PROGNOSIS / E. A. Gofman [et al.] // *Clinicist*. – 2012. – №1. – P. 58–64.
177. Folstein, MF. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / MF. Folstein, SE. Folstein, RP. McHugh // *Journal of psychiatric research*. – 1975. – Vol.12, №3. – P. 189–98.
178. Foresi, A. Is the use of beta-blockers in COPD still an unresolved dilemma? / A. Foresi // *Respiration*. – 2010. – Vol. 80, № 3. – P. 177–187.
179. Frasure-Smith, N. The relationship among heart rate variability, inflammatory markers and depression in coronary heart disease patients / N. Frasure-Smith // *Brain. Behav. Immun.* – 2009. – Vol. 23, № 8. – P. 1140–1147.
180. Gunduz, H. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Gunduz // *Cardiol. J.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 553–559.
181. Gurgun, A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular system / A. Gurgun // *Tuberk. Toraks.* – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 464–471.
182. Gwartz, P. A. Teaching the interrelationship between stress, emotions, and cardiovascular risk using a classic paper by Walter Cannon / P. A. Gwartz // *Adv. Physiol. Educ.* – 2008. – Vol. 32. – P. 18–22.

183. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
184. Harris, K. F. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: A Model for the Development of Cardiovascular Disease / K. F. Harris // *Psychosom. Med.* – 2004. – Vol. 66. – P. 153–164.
185. Heart Rate and Use of Beta-Blockers in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease / Ph. G. Steg [et al.] // *PLOS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 168–174.
186. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial / K. Fox [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 817–821.
187. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / F. Custodis [et al.] // *Circulation*. – 2008. – № 117. – P. 2377–2387.
188. Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning / X. Monnet [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 579–586.
189. Heart rate turbulence, depression, and survival after acute myocardial infarction / R. M. Carney [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2007. – Vol. 69. – P. 4–9.
190. Heidland, U. E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption / U. E. Heidland, B. E. Strauer // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1477–1482.
191. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease / J. B. Soriano [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 2. – P. 333–340.
192. Hunninghake, D. B. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / D. B. Hunninghake // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2 (1). – P. 44–49.

193. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction / G. Heusch [et al.] // *Eur. Heart.* – 2008. – № 29. – P. 2265–2275.
194. Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry / M. Tendera [et al.] // *Cardiology.* – 2014. – Vol. 5, № 176 (1). – P. 119–124.
195. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study / G. Andrikopoulos [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 53 (2). – P. 118–126.
196. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial / A. Hjalmarson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 101. – P. 535–569.
197. Item and scale differential functioning of the Mini-Mental State Exam assessed using the Differential Item and Test Functioning (DFIT) Framework / L. S. Morales [et al.] // *Med. Care.* – 2006. – Vol. 44 (11 Suppl 3). – P. 143–151.
198. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox [et al.] // *Lancet.* – 2008. – № 37. – P. 807–816.
199. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study / K. Werdan [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2012. – Vol. 101 (5). – P. 365–373.
200. Ivabradine in combination with betablocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice / R. Koester [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99 (10). – C. 665–672.
201. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart / K. Fox [et al.] // *New England J. of Medicine.* – 2014. – Vol. 31, № 371 (12). – P. 1091–1099.

202. Jebrak, J. COPD routine management in France: are guidelines used in clinical practice / J. Jebrak // *Rev. Mal. Respir.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 11–18.
203. Kaczmarek, P. The influence of simvastatine on selected inflammatory markers in patient with chronic obstructive pulmonary disease / P. Kaczmarek // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2010. – Vol. 120, № 1. – P. 11–17.
204. Kasper, S. Comparative efficacy of the antidepressants agomelatine, venlafaxine and sertraline / S. Kasper, P. Lemoine // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – № 18. – P. 331–332.
205. Kennedy, S. The antidepressant efficacy of agomelatine is independent of gender, age, body mass index and use of concomitant anxiolytics: combined analysis of three placebo-controlled studies / S. Kennedy, H. Loo, J. P. O'Leary // *Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 11, № 1. – P. 193.
206. Kohansal, R. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An Analysis of the Framingham offspring cohort / R. Kohansal // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 3–10.
207. Lan-Feng, Zhang. Ivabradine: an intelligent drug for the treatment of ischemic heart disease / Zhang Lan-Feng, Wang Jie, Wang Zhen-Jie // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17, № 11. – P. 13592–13604.
208. Lasse Jespersen, L. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris / L. Lasse Jespersen, S. Abildstrøm, A. Hvelplund, // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 112, № 1. – P. 8–13.
209. Liang, M. Heart Rate and Cardiovascular Disease: An Alternative to Beta Blockers / M. Liang, A. Puri, G. Devlin // *Cardiol. Res. Pract.* – 2009. – № 179–P. 350-355.
210. Long-term Medication Adherence after Myocardial Infarction: Experience of a Community / N. D. Shah [et al.] // *The American J. of Medicine.* – 2011. – № 122 (10). – P. 961.
211. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected of proven coronary artery disease / A. Diaz, M. G. Bourassa, M-C. Guertin, J-C. Tardif // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 967–974.

212. Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months / G. M. Goodwin, F. Rouillon, R. Emsley // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2008. – № 18. – P. 338–339.
213. Luppi, F. Treatment of COPD and its comorbidities / F. Luppi // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 848–856.
214. Maczewski, M. Effect of metoprolol and Ivabradine on left ventricular remodelling and Ca_p handling in the post-infarction rat heart / M. Maczewski, U. Mackiewicz // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – P. 42–51.
215. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Camsari [et al.] // *Heart Vessels.* – 2003. – Vol. 18 (4). – C. 188–192.
216. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* – 2008. – Vol. 7 (6), suppl 4. – P. 1–45.
217. Nicola Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry / M. Tendera [et al.] // *Cardiology.* – 2014. – Sep 5, vol. 176 (1). – P. 119–124.
218. «Nonspecific» chest pain associated with high long-term mortality: results from the primary prevention study in Gateborg, Sweden / L. Wilhelmsen, A. Rosengren, M. Hagman, G. Lappas // *Clin. Cardiol.* – 2002. – Vol. 21 (7). – P. 477–482.
219. On behalf of INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. A 4-month randomized, double-blinded, multicentre, controlled non-inferiority trial / J. C. Tardif [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 23 (Suppl.). – P. 20.
220. On behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, [et al.] // *Lancet.* – 2010. – № 376. – P. 875–885.

221. Passowicz-Muszynska, E. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases / E. Passowicz-Muszynska // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2010. – Vol. 71, № 1. – P. 28–32.
222. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms / G. M. Ellison, C. D. Waring, C. Vicinanza, D. Torella // *Heart.* – 2012. – № 98. – P. 5–10.
223. Predicting prognosis in stable angina results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study / C. A. Daly [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Feb 4, vol. 332 (7536). – P. 262–267.
224. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Data From the International Observational CLARIFY Registry / Ph. G. Steg, [et al.] // *Internal. Medicine.* – 2014. – Vol. 174 (10). – P. 1651–1659.
225. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American College of Physicians / C. L. Grines [et al.] // *Circulation.* – 2007. – № 115. – P. 813–818.
226. Quality of life and behavioral compliance in cardiac rehabilitation patients: alongitudinal survey / R. Komorovsky [et al.] // *Nurs Stud.* – 2007. – Vol. 75, № 7. – P. 979–985.
227. Rationale and design of a randomized, double-blind placebo, controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) / K. Swedberg [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 75–81.
228. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessing the morbidity-mortality benefits of the if inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery diseases

- without clinical heart failure / K. Fox, I. Ford [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol.166, №4. – P. 654–661.
229. Reil, J. C. Beautiful results – the slower, the better? / J. C. Reil, M. Bohm // *Lancet.* – 2008. – № 372. – P. 779–780.
230. 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 / K. Fox [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 31. – P. 1–9.
231. Resting heart rate in older people: a predictor of survival / A. Benetos [et al.] // *J. Am. Geriatr Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 284–285.
232. Riccioni, G. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study / G. Riccioni // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 789–794.
233. Riccioni, G. Ivabradine: beyond heart rate control / G. Riccioni // *Adv. Ther.* – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 12–24.
234. Rosano, G. M. Heart rate in ischemic heart disease. The innovation of ivabradine: more than pure heart rate reduction / G. M. Rosano, C. Vitale, M. Volterrani // *Adv. Ther.* – 2010. – Vol. 27 (4). – P. 202–210.
235. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study / P. G. Steg [et al.] // *Eur. Heart J. Acute. Cardiovasc. Care.* – 2013. – № 2. – P. 270–279.
236. Salpeter, S. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 19 (4).
237. Savelieva, I. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety / I. Savelieva, A. J. Camm // *Drug. Saf.* – 2008. – Vol. 31. – P. 95–107.
238. Siyu, Liang Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable

- angina pectoris / Liang Siyu, Li Xiangping, Huang Wenyu // *Clin. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 102, № 8. – P. 571–581.
239. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period / S. Schulz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (32). – P. 2714–2721.
240. Sundel, K. L. High frequency of anxiety and angina pectoris in depressed women with coronary heart disease / K. L. Sundel, R. Stain-Mahngren, A. Andersson // *Gend. Med.* – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 146–156.
241. Swedberg, K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure / K. Swedberg // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 12 (Suppl.). – P. 20–24.
242. Tardif, J. C. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial / J. C. Tardif, P. Ponikowski, T. Kahan // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (5). – P. 540–548.
243. Tardif, J. C. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial (ASSOCIATE study) / J. C. Tardif, P. Ponikowski, Th. Kahan // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 9. – P. 1–9.
244. Taylor, D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety / D. Taylor // *Acta. Psihiatr. Scand.* – 2008. – Vol. 118, № 6. – P. 434–442.
245. Tendera, M. Efficacy of If inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris / M. Tendera, J. S. Borer, J. C. Tardif // *Cardiology.* – 2009. – Vol. 114, № 2. – P. 116–125.
246. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of atherothrombosis for Continued Health Registry / M. J. Alberts [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2318–2326.
247. Trends and cardiovascular comorbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System / D. W. Mapel [et al.] // *J. of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 35–41.

248. Trivedi, R. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease / R. Trivedi, M. Gerrity, J. Rumsfeld // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 1. – P. 73–80.
249. Type D personality in patients with coronary artery disease / G. Geovanini, L. Gowdak, C. Alexandre, A. Pereira // *Psychiatr Danub*. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 46–51
250. Usage of beta-adrenolytic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. Buldak [et al.] // *Pol. Mercur. Lekarski*. – 2008. – Vol. 24, № 140. – P. 121–124.
251. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey / S. Yusuf [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378 (9798). – P. 1231–1243.
252. Villano, A. Study on clinical intervention of jiawei shengdan louxie sini fang on coronary heart disease with depression / A. Villano, A. Di Franco, R. Nerla, // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. –2012. – Vol. 37, № 20. – P. 3150–3154.
253. Walters, SJ. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6 / SJ. Walters, JE. Brazier // *Health and Quality of Life Outcomes*. –2003. – Vol. 1, № 1. – P. 4–10.
254. Ware, JE. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / JE.Ware, M. Kosinski, SD. Keller // Boston, MA: The Health Institute; 1994.

**Анкета по изучению информированности о заболевании
и приверженности лечению пациентов пожилого и старческого возраста**

Инструкция: Отметьте, пожалуйста, выбранные Вами ответы.

1. Какими сердечно-сосудистыми заболеваниями Вы страдаете

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| А. Артериальная гипертония | Д. Порок сердца |
| Б. Стенокардия | Е. Перенесенный инсульт |
| В. Перенесенный инфаркт миокарда | Ж. Атеросклероз |
| Г. Недостаточность кровообращения | З. Другое |

2. Какие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний Вы отмечаете у себя?

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| А. Повышенное АД | Д. Низкую физическую активность |
| Б. Сахарный диабет | Е. Избыточная масса тела |
| В. Избыточное потребление соли | Ж. Избыток жиров и углеводов в пище |
| Г. Повышенный уровень холестерина | З. Курение |

3. Какие меры по сохранению здоровья Вы применяете?

- | | |
|---------------------------------------|--|
| А. Слежу за АД | Г. Стараюсь больше ходить |
| Б. Ограничиваю жиры и углеводы в пище | Д. Бросил (а) курить |
| В. Ограничиваю соль в пище | Е. Принимаю лекарства для снижения холестерина (какие) |

4. Как Вы контролируете уровень артериального давления и пульса?

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| А. Записываю АД и пульс ежедневно | Г. Измеряю на осмотрах врача |
| Б. Измеряю только АД | Д. Не имею тонометра |
| В. Измеряю при ухудшении самочувствия | Е. Не умею измерять АД и пульс |

5. Какое АД Вы считаете хорошим для себя?

- | | |
|----------------------|---------------------|
| А. 140/90 мм рт. ст. | Б. Мое привычное АД |
|----------------------|---------------------|

6. Какая у Вас частота пульса?

А. Менее 60 ударов в минуту

В. Более 80 ударов в минуту

Б. Около 60–70 ударов в минуту

7. Какую частоту пульса Вы считаете хорошей для контроля стенокардии?

А. Менее 60 ударов в минуту

Г. От 60 до 80 ударов в минуту

Б. Не знаю

Д. Более 100 ударов в минуту

В. Около 60 ударов в минуту

8. Какую частоту пульса Вам рекомендует поддерживать Ваш лечащий врач для контроля стенокардии?

А. Менее 60 ударов в минуту

Г. Более 80 ударов в минуту

Б. Около 60 ударов в минуту

Д. Мне никогда не говорили

В. От 60 до 80 ударов в минуту

о частоте пульса

9. Как часто у Вас приступы стенокардии?

А. Несколько раз в день

В. Несколько раз в месяц

Б. 5 раз в неделю

Г. Давно не было

10. Как часто Вы принимаете лекарственные средства?

А. Ежедневно

В. Принимаю редко

Б. При ухудшении самочувствия

Г. Не принимаю

11. В чем причины невыполнения или неполного выполнения назначений врача?

А. Высокая стоимость лекарственных препаратов

Г. Опасаюсь побочного действия лекарств

Б. Считаю прием некоторых средств необязательным из-за большого количества лекарственных препаратов

Д. Опасаюсь привыкнуть к лекарствам

В. Нет положительного эффекта

Е. Забываю принимать лекарственные средства

от назначений

12. Как часто Вы принимаете нитроглицерин или нитроспрей?

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| А. Несколько раз в день | Г. Несколько раз в месяц |
| Б. Ежедневно | Д. Не принимаю |
| В. Несколько раз в неделю | |

13. Как часто Вы принимаете бета-адреноблокаторы (метопролол, конкор, бисопролол) ?

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| А. Ежедневно | Д. При учащении приступов стенокардии |
| Б. Периодически | Е. Прекратил(а) принимать (Почему?) |
| В. При ухудшении самочувствия | Ж. Никогда не принимал (а) |
| Г. При подъеме АД | |

14. Как Вы переносите прием бета-адреноблокаторов?

- | | |
|---------------------|-------------------------------------|
| А. Хорошо | В. Было низкое АД |
| Б. Был редкий пульс | Г. Одышка, боли в икроножных мышцах |

15. Говорил ли Вам врач, что бета-адреноблокаторы урежают частоту пульса и поэтому уменьшают количество стенокардитических болей?

- | | |
|----------------------|--|
| А. Врач не объяснял | В. Я слышал(а) об этом, но не очень верю |
| Б. Я сам(а) это знаю | |

16. Говорил ли Вам врач, что бета-адреноблокаторы увеличивают выживаемость при ИБС и что их нужно принимать постоянно?

- | | |
|----------------------|--|
| А. Врач не объяснял | В. Я слышал(а) об этом, но не очень верю |
| Б. Я сам(а) это знаю | |

Спасибо за участие!

