

Мареев В.Ю.^{1,2}, Капанадзе Л.Г.³, Хеймец Г.И.⁴, Мареев Ю.В.^{5,6}

¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ Центр неотложной кардиологии им. академика Чапидзе, Тбилиси, Грузия

⁴ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

⁶ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Цель	Оптимальная комбинированная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) сегодня подразумевает обязательное применение, как минимум, четырех классов лекарственных средств: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), β -адреноблокаторов (БАБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также ингибиторов натрий-глюкозного транспортера второго типа. При этом многие из этих препаратов могут снижать давление, вплоть до гипотонии, и уменьшать выраженность тахикардии. Цель исследования – взаимосвязь суточных показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом больных ХСН с синусовым ритмом и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%, а также предложение возможных вариантов безопасной терапии ХСН в зависимости от комбинации изучаемых факторов.
Материал и методы	У 155 больных с клинически выраженной ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом, чья судьба была известна в течение 5 лет после выписки из стационара, было оценено влияние на прогноз клинических данных, эхокардиографических показателей, параметров суточного АД и ритма сердца (данные суточных мониторов АД и ЭКГ).
Результаты	При однофакторном анализе статистически значимое влияние на прогноз пациентов с ХСН оказывали более тяжелый III функциональный класс (ФК) ХСН против II ФК, сниженная ФВ ЛЖ (<35%), более низкое суточное систолическое АД (САД) (<103 мм рт. ст.), отсутствие эпизодов гипотонии днем, низкая вариабельность АД ночью (<7,5 мм рт. ст.), более высокая суточная ЧСС (>71 уд./мин против <60 уд./мин), отсутствие терапии блокаторами РААС + БАБ и меньший индекс массы тела. При многофакторном анализе влияние на прогноз сохраняли более тяжелый ФК ХСН, более низкая ФВ ЛЖ и отсутствие лечения блокаторами РААС и БАБ. После устранения влияющего фактора «медикаментозная терапия» статистически значимое влияние на прогноз оказывали и показатели низкой вариабельности САД. Дополнительный анализ определил четыре группы пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией сердца соответственно показателям среднесуточной ЧСС и САД: самая частая (38,1% всех пациентов) – с контролируемой ЧСС (≤ 69 уд./мин), сохранным САД (>103 мм рт. ст.) и наименьшей смертностью, составляющей 15,3%; с повышенной ЧСС (>69 уд./мин), но сохранным САД (30,3% всех больных), у которых смертность составила 44,7%, что значимо выше, чем в первой группе; с нормальной ЧСС (≤ 69 уд./мин), но сниженным САД (≤ 103 мм рт. ст.), встречающимися у 16,1% больных и приводящих к смерти 40% пациентов, что сравнимо со второй группой и значимо хуже, чем в первой; с одновременно повышенной ЧСС (>69 уд./мин) и сниженным САД (≤ 103 мм рт. ст.), что регистрируется у 15,5% обследованных и приводит к максимальному риску смерти, составляющему 70,8% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <50%, что значимо выше в сравнении с тремя остальными группами.
Заключение	Низкое САД (в том числе суточное с уменьшенной его вариабельностью в дневные и ночные часы) в сочетании с высокой ЧСС (в том числе по данным Холтеровского мониторирования) дополнительно к низкой ФВ ЛЖ, более тяжелому клиническому течению ХСН и отсутствию адекватной терапии нейрогормональными модуляторами (блокаторами РААС и БАБ) оказывают значимое влияние на повышение риска смерти. Выделение четырех типов ХСН II–III ФК с синусовым ритмом и ФВ <50% по комбинации ЧСС и АД позволяет определять пациентов с неблагоприятным прогнозом, что поможет разработать дифференцированные подходы к терапии с учетом клинических особенностей.

Ключевые слова	СНнФВ; СНпФВ; терапия ХСН; прогноз; САД; вариабельность АД
Для цитирования	Mareev V. Yu., Kapanadze L. G., Kheimets G. I., Mareev Yu. V. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate on the prognosis of patients with reduced and midrange LVEF. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(7):4–13. [Russian: Мареев В. Ю., Капанадзе Л. Г., Хейметс Г. И., Мареев Ю. В. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2021;61(7):4–13]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Неблагоприятный прогноз и высокая смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ <50%) сохраняются даже в условиях изменившихся в лучшую сторону принципов лечения этого синдрома [1, 2]. Это диктует необходимость поиска несложных и информативных критериев, способных предсказывать прогноз таких пациентов и возможности эффективного и безопасного лечения.

Оптимальная комбинированная терапия ХСН с систолической дисфункцией сегодня подразумевает обязательное применение, как минимум, четырех классов лекарственных средств: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов ангиотензиновых рецепторов (иАПФ/АРА) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), плюс β -адреноблокаторов (БАБ), плюс антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) плюс ингибиторов натрий-глюкозного транспортера второго типа (ИНГТ-2), а также диуретиков при наличии застоя [для всех пациентов с сердечной недостаточностью и низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ), класс рекомендаций I, хотя эти же классы препаратов снижают смертность, госпитализации и рекомендованы для группы с сердечной недостаточностью с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ)] [3, 4]. Во многих случаях при синусовом ритме рассматривается дополнительное назначение ивабрадина, а при фибрилляции предсердий (ФП) дигоксина (для обоих классов рекомендаций IIa) [3, 5].

Традиционно предполагалось последовательное назначение сначала блокаторов РААС с постепенным титрованием дозы, затем БАБ, также с титрованием дозы, потом АМКР и, наконец, ИНГТ-2 [3, 4]. Это занимало до 12 недель, в то время как максимально быстрое одновременное применение всех четырех классов лекарств позволяет снижать риск смерти и повторных госпитализаций [6].

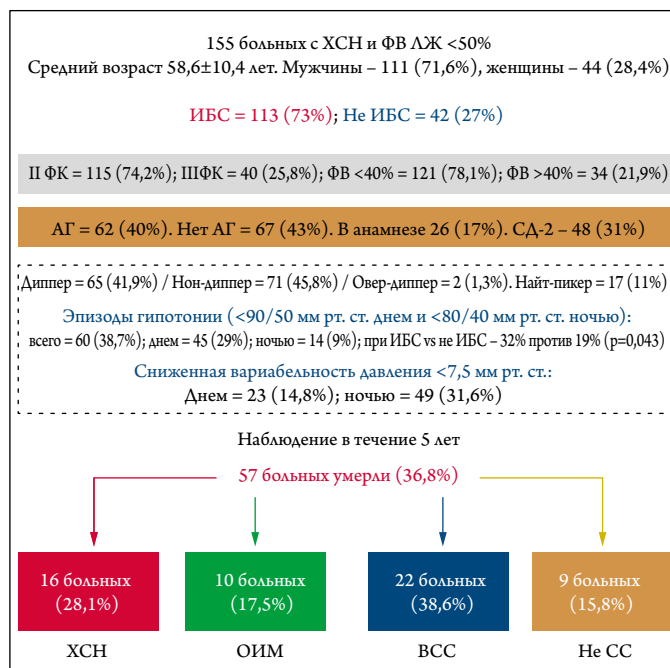
Поскольку многие из этих препаратов могут снижать давление, вплоть до гипотонии, и уменьшать выраженность тахикардии, важным представляется исследовать взаимосвязь суточных показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом больных ХСН с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ

<50%, а также предположить возможные варианты безопасной терапии ХСН в зависимости от комбинации изучаемых факторов, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 155 больных с клинически выраженной ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом, находившихся на лечении в отделении заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова в период 2002–2008 гг., чья судьба была известна в течение 5 лет после выписки из стационара (рис. 1). Средний возраст пациентов составил 58,6 (10,4) лет, преимущественно включались мужчины (71,6%), и главной причиной развития сердеч-

Рисунок 1. Общая характеристика обследованных пациентов* с ХСН



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, СД-2 – сахарный диабет 2 типа, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ВСС – внезапная сердечная смерть, не СС – не сердечно-сосудистая смерть.

* – протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова. Пациенты подписывали информированное согласие.

ной недостаточности послужила ИБС у 113 (73%) пациентов, из них у 75 (66,7%) в анамнезе имел место перенесенный острый инфаркт миокарда. Выраженность симптомов ХСН соответствовала II функциональному классу (ФК) у 115 (74,2%) и III ФК у 40 (25,8%), СНФВ (<40%) имела место у 121 (78,1%) и СНФВ (40–50%) у 34 (21,9%) пациентов. Оценка функционального статуса пациента включала определение ФК ХСН по классификации ОССН, с определением офисных ЧСС и АД стандартным методом Короткова.

Для оценки гемодинамики с определением объемов ЛЖ в систолу (конечно-систолический объем – КСО) и диастолу (конечно-диастолический объем – КДО) и ФВ ЛЖ по методу Simpson использовалось двухмерное эхокардиографическое исследование, которое проводилось по стандартной методике на приборе ATL-5000 (Philips, США) с датчиком 3,0 МГц.

Суточное ЭКГ мониторингирование проводилось с двухканальной записью ЭКГ в отведениях V_1 и V_5 с использованием системы «Rozin» США. Использовано программное обеспечение АО «Медитек» Astrocord.

Суточное мониторингирование АД (СМАД) проводилось в течение 24 часов на оборудовании фирмы AND (Япония). Регистрацию исследуемых параметров осуществляли с интервалом в 15 минут днем и 30 минут ночью. При анализе результатов период бодрствования (день) и сна (ночь) устанавливали индивидуально в соответствии с дневниками пациентов.

Анализировали традиционные показатели суточного профиля АД: средние показатели за сутки, дневное и ночное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). Выраженность суточного ритма АД определялась отдельно для САД и ДАД по следующей формуле: суточный индекс (СИ) = $(\text{АД}_{\text{день}} - \text{АД}_{\text{ночь}}) \times 100\% / \text{АД}_{\text{день}}$. Вариабельность АД ($\text{ВСАД}_{\text{день/ночь}}$, $\text{ВДАД}_{\text{день/ночь}}$) рассчитывалась на основании стандартного отклонения от среднего значения АД. Верхней границей нормы считали: для ВСАД 15/15 мм рт. ст. день/ночь; ВДАД – 14/12 мм рт. ст. день/ночь [7].

Для выявления эпизодов гипотонии изучался индекс времени гипотонии (ИВГ) – процент измерений, превышающих допустимое снижение уровня АД ниже пороговых значений. В данной работе мы применили достаточно низкие пороговые значения САД и ДАД, которые потенциально сопряжены с гипоперфузией жизненно важных органов: в дневное время это 90 мм рт. ст. и 50 мм рт. ст. для САД и ДАД и в ночное время 80 мм рт. ст. и 40 мм рт. ст. соответственно.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8,0 (StatSoft). Результаты исследования в таблицах представлены в виде Me (Iq; uq) или $M \pm SD$, где Me – медиана; Iq; uq – межквартиль-

ный размах; M – среднее; SD – стандартное отклонение. Нормальность распределения определялась тестом Шапиро–Уилка. Критическое значение уровня значимости принимали равными 0,05. Для исследования выживаемости пациентов с ХСН был выбран пятилетний период наблюдения. Для построения кривых дожития применялся метод Каплана–Мейера. Для сравнения кривых дожития в двух группах использовался критерий Cox–Mantel. Для определения прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных ХСН, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков смерти.

Результаты

Офисный показатель ЧСС составил 76 [71; 82] уд./мин, САД – 120 [115;130] мм рт. ст. и ДАД – 80 [70;80] мм рт. ст. При этом наличие АГ зарегистрировано у 62 (40%), данные о наличии АГ в анамнезе имелись у 26 (17%) пациентов, то есть в сумме АГ предшествовала или сочеталась с ХСН в 57% случаев. Отсутствие АГ отмечено у 67 (43%) обследованных больных. По данным СМАД нормальный профиль суточного САД типа «диппер» с адекватным ночным снижением отмечен лишь у 65 (41,9%) пациентов, а с чрезмерным снижением «овер-диппер» у 2 (1,3%) больных. Аномальный профиль суточного АД с отсутствием ночного снижения «нон-диппер» зарегистрирован у 71 (45,8%) и с ночным повышением АД «найт-пикер» у 17 (11%) пациентов. Иными словами, 88 больных ХСН (56,8%) в обследованной группе имели профиль суточного АД с отсутствием адекватного ночного снижения.

Вариабельность САД была умеренно сниженной, как днем 13 [11; 16] мм рт. ст., так и ночью 10 [8; 12] мм рт. ст. При этом наиболее информативными показателями профиля давления за сутки при ХСН оказалась достаточная вариабельность САД, определявшаяся по количеству эпизодов гипотонии (<90/50 мм рт. ст. днем и <80/40 мм рт. ст. ночью), отмеченная у 60 (38,7%) пациентов за 24 часа, у большинства из которых, у 45 (29%) – в дневное время. Интересно, что количество эпизодов гипотонии могло быть связано с адекватной терапией ХСН (блокаторы РААС + БАБ), применение которых ассоциировалось со снижением САД за 24 часа на 9 мм рт. ст. и ДАД за 24 часа на 4 мм рт. ст., при этом нормальный профиль суточного давления на оптимальной терапии встречался на 11% чаще по САД и на 7% по ДАД. В показателях вариабельности ритма значимых различий не было выявлено. Наличие эпизодов дневной гипотонии более часто выявлялось при ишемической этиологии ХСН – 32% против 19% у пациентов с дилатационной кардиомиопатией ($p=0,043$). Вторым параметром, связанным с прогнозом больных с ХСН, оказалась

Таблица 1. Сравнение больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% в зависимости от прогноза

Показатель	Выжившие, n=98	Умершие, n=57	p
Возраст, (лет)	58,7±10,3	57,7±10,7	0,566
Пол, (муж)	68 (69,4%)	43 (75,4%)	0,420
Этиология			
• ИБС	71 (72,4%)	42 (73,7%)	0,867
• Не ИБС	27 (27,6%)	15 (26,3%)	
• II ФК ХСН	82 (83,6%)	33 (57,9%)	0,002
• III ФК ХСН	16 (16,4%)	24 (42,1%)	
• АГ	48 (49%)	14 (24,6%)	0,004
• Нет АГ	33 (33,7%)	34 (59,6%)	
• АГ в анамнезе	17 (17,3%)	9 (15,8%)	
САД (мм рт. ст.)	122 [115;130]	116 [105;130]	0,009
ДАД (мм рт.ст.)	80 [72;80]	78 [70;80]	>0,05
ЧСС суточная	64 [58;72]	67 [60;78]	0,035
ЧСС <медианы (66 уд./мин)	56 (57,1%)	22 (38,6%)	0,027
ИМТ (кг/м ²)	28,3 [26,1;31,6]	27,1 [25,0;29,4]	0,028
Нормальный индекс вариабельности САД 24 ч	45 (45,9%)	15 (26,3%)	0,042
ЭГ САД д (<90/50 мм рт. ст)	36 (36,7%)	9 (15,8%)	0,008
ЭГ САД н (<80/40 мм рт. ст)	10 (10,2%)	4 (7,0%)	0,505
Вар САД ночью <7,5%	10 (17,5%)	39 (39,8%)	0,013
Среднее САД ночь	113 (102-122)	112 (103-124)	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	36 [30;42]	29 [25;36]	<0,001
ФВ ЛЖ <40%	69 (70,4%)	52 (91,2%)	0,004
КДО (мл)	211 [162;254]	255 [213;289]	<0,001
КСО (мл)	136 [100;178]	180 [136;213]	<0,001
иАПФ/АРА n (%)	83 (84,7%)	38 (66,7%)	0,011
БАБ, n (%)	80 (81,6%)	45 (78,9%)	0,683
АМКР, n (%)	40 (40,8%)	18 (33,3%)	0,252
Дигоксин (%)	23 (23,5%)	14 (24,6%)	0,878

ФК ХСН – функциональный класс ХСН по NYHA, АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ЭГ САД – эпизоды гипотонии, Вар САД – вариабельность систолического АД; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, иАПФ – ингибиторы АПФ, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ – β-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

низкая вариабельность САД (<7,5 мм рт. ст.) ночью, зафиксированная у 49 (31,6%) больных.

Характеристика влияния профиля суточного АД («корытообразная» кривая с минимальным риском смерти при САД за 24 часа 121–134 мм рт. ст., ДАД за 24 часа 78–85 мм рт. ст.) и ЧСС («линейная зависимость» с минимальным риском смерти при суточной ЧСС <60 уд./мин) подробно анализировалась ранее [8].

За время наблюдения умерло 57 (36,8%) больных. Как видно из рисунка 1, около 85% больных имели сердечные причины смерти. Наиболее частой причиной гибели пациентов была внезапная сердечная смерть (ВСС) в 38,6% случаев; от необратимого прогрессирования ХСН умерло 28,2% пациентов и у 17,5% причиной смерти явилось обострение ишемической (коронарной) болезни сердца. Однако, принимая во внимание относительно небольшое количество неблагоприятных исходов в каждой подгруппе и условность определения причины смерти при отсутствии данных аутопсии у 31 (54,4%)

из 57 умерших, в дальнейшем анализ включил суммарный показатель – смертность от всех причин.

В настоящем исследовании нас интересовала связь прогноза больных с ХСН с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ <50% с клиническими, гемодинамическими показателями и вариабельностью суточного ритма и САД. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика 98 пациентов, оставшихся в живых, с 57 больными, умершими в процессе пятилетнего наблюдения.

Как видно из таблицы, группы статистически значимо не различались по возрасту, полу и частоте ишемической этиологии болезни. Умершие пациенты статистически значимо чаще имели более тяжелый ФК сердечной недостаточности, меньший индекс массы тела (ИМТ) и у них значимо реже ХСН была ассоциирована с АГ. В этой группе имел место более низкий уровень САД ($\Delta=6$ мм рт. ст., $p=0,009$) и большая ЧСС ($\Delta=$ уд./мин, $p=0,035$). Нормальный индекс вариабельности САД за 24 часа встречался чаще у выживших пациентов ($p=0,042$). Как вид-

Таблица 2. Однофакторный анализ влияния различных факторов на риск смерти при ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом

Показатели	ОР	95% ДИ	p
III ФК vs II ФК	2,76	1,44-4,30	0,0001
ФВ ЛЖ <35,3% vs >35,3%	3,57	2,17-5,88	0,0001
ИМТ >31,4 vs <25,9 г/м ² *	0,44	0,31-0,64	0,0002
ЧСС >71 vs <60 уд./мин*	1,50	1,15-1,97	0,002
САД <115 vs >115 мм рт. ст.	2,17	1,38-3,44	0,004
САД 24 ч ≤103 vs >103 мм рт. ст.	2,16	1,11-4,17	0,04
АГ + АГ в анамнезе vs нет АГ	0,34	0,17-0,67	0,0019
ВСАД ночью >15 vs <7,5 мм рт. ст.*	0,24	0,08-0,69	0,027
ЭГ САД днем (<90/50 мм рт. ст.)	0,46	0,25-0,86	0,042
Нет иАПФ+БАБ против иАПФ+БАБ	2,88	1,92-3,76	0,013

АГ – артериальная гипертония, ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ЭГ – эпизоды гипотонии; ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
* – верхняя тертиль против нижней.

Таблица 3. Многофакторный анализ Кокса по поиску факторов, значимо влияющих на прогноз больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом

Показатель	ОР	95% ДИ	p
III ФК ХСН	2,28	1,43–3,64	0,004
ФВ ЛЖ ниже медианы (<35,3%)	2,11	1,24–3,96	0,021
Отсутствие терапии иАПФ+ БАБ	2,41	1,46–3,96	0,004
Нет эпизодов гипотензии по САД днем	1,99	1,05–3,77	0,077
Вариабельность САД ночью <7,5 мм рт. ст.	1,79	1,06–3,03	0,064

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БАБ – β-адреноблокатор, САД – систолическое артериальное давление.

но из таблицы, эпизоды гипотонии (ЭГ) в дневное время (<90/50 мм рт. ст.), как маркер сохраненной вариабельности АД, статистически значимо более часто встречались у выживших пациентов (p=0,008), а сниженная вариабельность ночного САД (<7,5 мм рт. ст.) – у умерших. Среди 45 больных, имевших ЭГ в дневное время, 93,3% получали блокаторы РААС + БАБ, в то время как при отсутствии такого снижения АД днем только 71,8% пациентов получали указанную терапию (p=0,032). Статистически значимых различий в приеме других классов препаратов не было.

Медиана ФВ ЛЖ в исследуемой группе составила 35,3 (Q25; Q75) %. Среди выживших пациентов СНнФВ (ФВ <40%) регистрировалась у 70,4%, а среди умерших у 91,2% (p=0,004). По средней величине ФВ ЛЖ разли-

чия между группами выживших и умерших оказались статистически значимыми (36% против 29% соответственно), как и по объемам ЛЖ, которые были значимо большими у умерших пациентов.

В группе умерших пациентов реже – у 38/57 (66,7%), чем у выживших – у 83/98 (84,7%) назначались блокаторы РААС (p=0,011), а по частоте применения БАБ, АМКР и дигоксина значимых различий выявлено не было.

В таблице 2 представлены основные характеристики, имеющие статистически значимую связь с прогнозом больных ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ в исследуемой группе при однофакторном анализе.

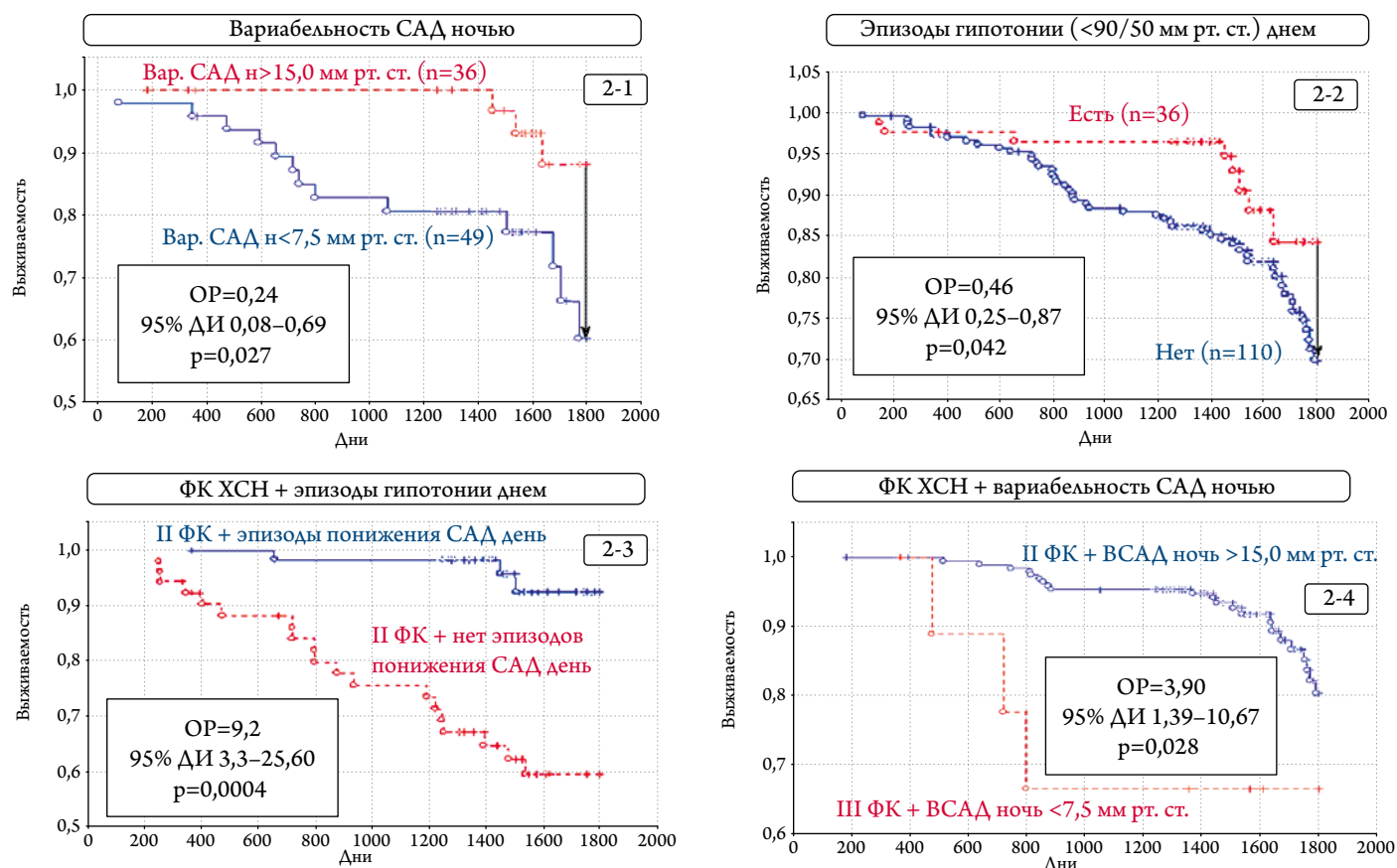
Как видно, прогноз пациентов статистически значимо ухудшался при более тяжелых клинических проявлениях ХСН (III ФК), снижении ФВ ниже 35%, увеличении суточной ЧСС выше 71 уд./мин в сравнении с ЧСС меньше 60 уд./мин и снижении офисного САД ниже 115 мм рт. ст. и суточного ≤ 103 мм рт. ст.

Факторами, статистически значимо улучшающими прогноз пациентов с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ <50%, выступили увеличение ИМТ (так называемый парадокс ожирения при ХСН) и наличие АГ в момент обследования или в анамнезе. Важно, что два показателя сохраняющейся нормальной вариабельности АД также были связаны с лучшей выживаемостью пациентов с ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ. Наличие эпизодов гипотонии <90/50 мм рт. ст. в дневное время на фоне адекватной терапии комбинацией блокаторов РААС + БАБ было зарегистрировано у 45 (29%) пациентов и характеризовалось 54%-м снижением риска смерти (p=0,042). Сохраненная вариабельность ночного САД >15 мм рт. ст., отмеченная у 36 пациентов, против сниженной вариабельности САД <7,5 мм рт. ст., что имело место у 49 больных, сопровождалась 76%-м снижением риска смерти (p=0,027). Это напоминает связь большей вариабельности сердечного ритма с меньшим риском смерти пациентов с ХСН, что мы подробно анализировали в нашем недавнем исследовании [9]. Соответствующие ассоциации вариабельности САД с выживаемостью больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% представлены на рисунках 2–1 и 2–2.

Интерес представляет и оценка сочетания клинических проявлений ХСН (ФК ХСН) с сохранной вариабельностью АД с выживаемостью больных. Как видно, при II ФК ХСН в сочетании с эпизодами гипотонии в дневное время шансы остаться в живых в 9,2 раза выше, чем при III ФК ХСН и «монотонной» гипотонии днем (рис. 2–3). Сочетание III ФК ХСН и низкой вариабельностью ночного САД (<7,5 мм рт. ст.) в сравнении с II ФК и сохраненной вариабельностью ночного САД (>15 мм рт. ст.) ассоциировано с более высоким риском смерти (ОР 3,9) (рис. 2–4).

При проведении многофакторного анализа Кокса были определены пять основных показателей, сохранивших

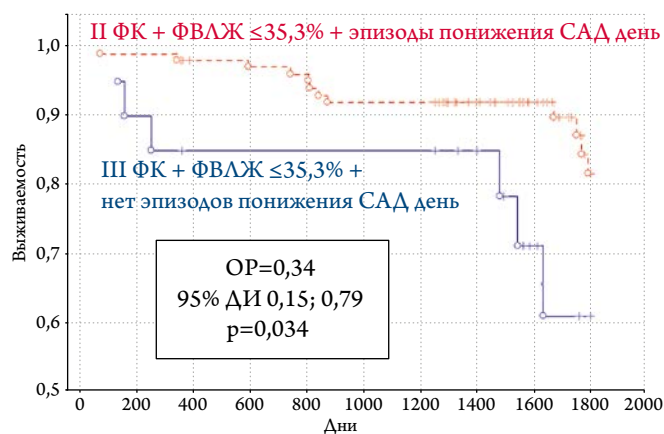
Рисунок 2. Выживаемость больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом в зависимости от вариабельности САД ночью (2-1), АД днем в виде эпизодов гипотонии (2-2) и сочетания этих показателей с ФК ХСН (2-3 и 2-4)



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал,

САД – систолическое артериальное давление, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Рисунок 3. Влияние комбинации ФК ХСН, ФВ ЛЖ и вариабельности АД (по наличию эпизодов дневного снижения САД (< 90 мм рт. ст.) на выживаемость больных ХСН



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал,

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка,

САД – систолическое артериальное давление,

ФК – функциональный класс по NYHA,

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

влияние на прогноз пациентов с ХСН II–III ФК, синусовым ритмом и ФВ ЛЖ <50%. Эти данные представлены в таблице 3.

Как видно, статистически значимую связь с прогнозом сохранили три из них: более тяжелое течение ХСН (III ФК), низкая ФВ ЛЖ и отсутствие адекватной терапии иАПФ и БАБ. Параметры низкой вариабельности давления имели лишь тенденцию связи с прогнозом больных, не достигшую статистически значимых различий.

Учитывая, что один из ключевых показателей влияния на прогноз оказался «рукотворным», то есть не следование рекомендациям по лечению ХСН и отсутствие адекватной терапии блокаторами РААС + БАБ, во второй модели Кокса мы его исключили. Полученные результаты представлены в таблице 4.

В этом случае низкая вариабельность АД (отсутствие снижения АД днем и снижение вариабельности САД ночью ниже 7,5 мм рт. ст.) наряду с клинической тяжестью течения болезни (III ФК ХСН) и ФВ ЛЖ <35% оказались факторами, значимо ухудшающими прогноз больных ХСН при низкой и промежуточной ФВ ЛЖ.

На рисунке 3 представлено влияние комбинации всех трех факторов на выживаемость пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <50% при длительном наблюдении. Как видим, снижение отношения рисков смерти у пациентов с II ФК ХСН с ФВ выше 35% и сохраненной вариабельностью

АД (адекватным снижением в дневное время) составляет 66% ($p=0,0034$), то есть почти в три раза ниже в сравнении с более тяжелым III ФК ХСН, низкой ФВ ЛЖ $<35\%$ и низкой вариабельностью АД.

Как уже было показано (табл. 2), повышенная суточная ЧСС и сниженный уровень суточного АД оказывали негативное влияние на выживаемость пациентов с ХСН в однофакторном прогнозе. С другой стороны, большинство препаратов, рекомендованных для лечения этого синдрома, оказывают влияние на давление и ЧСС, более того, показания к их применению зависят от исходной величины данных параметров. Поэтому мы предприняли отдельный анализ комбинированного влияния суточных показателей ЧСС и АД на прогноз пациентов с ХСН и сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ.

На рисунке 4 показаны кривые выживаемости в зависимости от тертилей суточной ЧСС (верхняя против нижней) и медианы суточного САД. Как видно из рисунка, увеличение суточной ЧСС с 60 до 71 уд./мин при суточном САД выше медианы (>103 мм рт. ст.) приводит к повышению риска смерти в 1,5 раза ($p=0,006$). В то же время аналогичное увеличение ЧСС за 24 часа с 60 до 71 уд./мин при суточном САД ниже медианы (≤ 103 мм рт. ст.) сопровождается ростом риска смерти в 3,9 раза ($p=0,037$).

Наилучшая выживаемость пациентов с ХСН отмечена при более низкой суточной ЧСС (<60 уд./мин) и при сохранном суточном САД выше медианы (>103 мм рт. ст.). Наихудшая выживаемость – в подгруппе больных с высокой суточной ЧСС (>71 уд./мин) и сниженном суточном уровне САД (≤ 103 мм рт. ст.). Риск летального исхода между этими группами различался в 5,6 раза ($p=0,009$). Поэтому можно сделать вывод, что сочетание тахикардии с гипотонией максимально ухудшает выживаемость пациентов с ХСН.

Учитывая этот факт, мы разделили обследованных больных с ХСН II–III ФК с ФВ $<50\%$ на четыре группы по медиане дневной ЧСС и медиане суточного САД (рис. 5).

Самой многочисленной оказалась группа с дневной ЧСС меньше медианы (≤ 69 уд./мин) и одновременно сохранным суточным САД (>103 мм рт. ст.) – 38,1% всех больных. Эта же группа пациентов имела максимально благоприятный прогноз. Смертность составила 15,3%.

Второй по численности оказалась группа с дневной ЧСС выше медианы (>69 уд./мин) и сохранным суточным САД (>103 мм рт. ст.) – 30,3% пациентов. Смертность составила 44,7%, что значительно выше, чем в предыдущей группе ($p=0,014$).

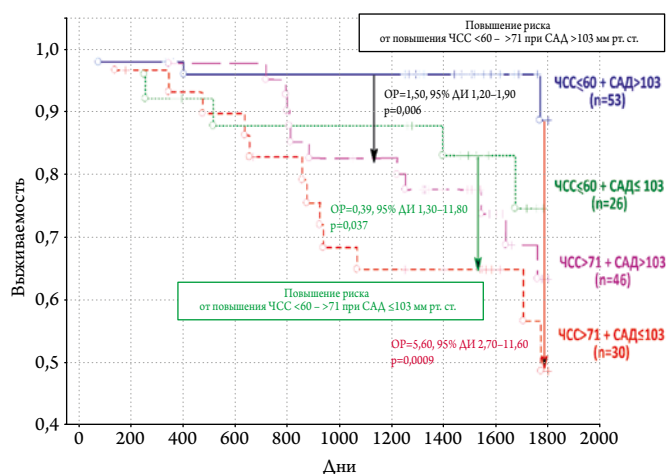
Третьей по числу пациентов была группа с дневной ЧСС меньше медианы (≤ 69 уд./мин), но сниженным суточным САД (≤ 103 мм рт. ст.) – 16,1%, в которой смертность

Таблица 4. Многофакторный анализ Кокса по поиску факторов, значимо влияющих на прогноз больных ХСН с ФВ ЛЖ $<50\%$ при исключении влияния проводившейся терапии

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ФК ХСН (III)	2,25	1,41–3,59	0,004
ФВ ЛЖ ниже медианы ($<35,3\%$)	2,74	1,63–4,63	0,001
Нет эпизодов гипотензии по САД днем	2,37	1,26–4,45	0,024
Вариабельность САД ночью $<7,5$ мм рт. ст.	1,92	1,14–3,23	0,039

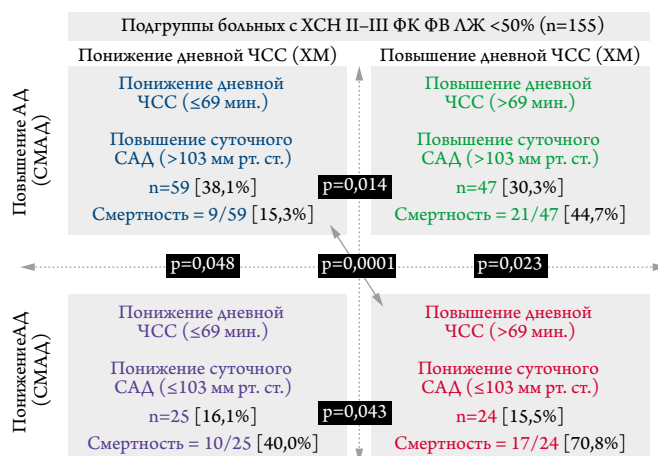
ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 4. Выживаемость больных с ХСН и ФВ ЛЖ $<50\%$ в зависимости от величины суточной ЧСС и суточного САД



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление.

Рисунок 5. Деление больных ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ $<50\%$ на группы в зависимости от медианы дневной ЧСС и суточного САД



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХМЭКГ – Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

составила 40%, что сравнимо со второй группой. Различия в частоте смертельных исходов по сравнению с первой группой были статистически значимыми ($p=0,048$).

Таким образом, как увеличение дневной ЧСС выше медианы (до 44,7%), так и снижение суточного САД ниже медианы (до 40,0%), приблизительно одинаково повышают смертность больных ХСН.

Самой меньшей по числу больных (15,5%) была подгруппа с одновременно повышенной дневной ЧСС (>69 уд./мин) и суточным АД ниже медианы (≤ 103 мм рт. ст.), в которой смертность оказалась максимальной – 70,8%. Таким образом, одновременное повышение ЧСС и снижение АД максимально ухудшают прогноз пациентов с ХСН.

Исходя из полученных результатов, продуктивным может быть выделение подгрупп больных с различными исходными ЧСС и САД для выбора разных вариантов лечения, в зависимости от влияния рекомендованных препаратов для лечения ХСН на эти показатели.

Обсуждение

Основной задачей проводимого исследования была критическая оценка влияния ЧСС и АД на прогноз пациентов с ХСН с синусовым ритмом и сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ. В избранной группе больных для оптимальной оценки вклада этих показателей использованы методы суточного мониторинга ЧСС и АД.

Из 155 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $<50\%$ в течение 5-летнего наблюдения умерло 57 (36%) обследованных. На первом этапе при проведении однофакторного анализа подтвердилась роль двух ключевых факторов, влияющих на прогноз больных со сниженной ФВ ЛЖ:

- собственно тяжесть ХСН (III ФК против II ФК), значимо увеличивавшая риск смерти в 2,76 раза ($p<0,0001$);
- степень ремоделирования сердца, характеризовавшаяся величиной ФВ ЛЖ ниже медианы ($<35,3\%$) и повышавшая шансы умереть в 3,57 раза ($p<0,0001$).

Наличие АГ в анамнезе или повышенное АД в процессе обследования сопровождалось значимым снижением риска негативного прогноза на 66% ($p=0,002$). Наоборот, гипотония (САД <115 мм рт. ст. при офисном измерении и ≤ 103 мм рт. ст. суточного АД по СМАД) оказалась предиктором плохого прогноза и значимо повышала риск смерти в 2,17 раза ($p=0,04$) [10]. Наряду с этим тахикардия в виде увеличения среднесуточной ЧСС более 71 уд./мин (верхняя тертиль) в сравнении с ЧСС менее 60 уд./мин (нижняя тертиль) также оказывала негативное влияние на прогноз пациентов, но относительно меньшее, чем гипотония. Риск смерти пациентов с СНнФВ и СНпФВ при увеличении суточной ЧСС более 71 уд./мин увеличивался в 1,5 раза ($p=0,002$).

Хорошо известен факт, что при серьезном дисбалансе нейrogормонов при хронической гиперактивации РААС и симпатико-адреналовой системы (САС) у пациентов с клинически выраженной ХСН (II–III ФК) имеет место «монотонная тахикардия» со снижением вариабельности сердечного ритма [11, 12]. В недавнем исследовании ОНИКС в очередной раз была продемонстрирована связь сниженной вариабельности ритма с риском жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [9]. Это возможный дополнительный фактор негативного влияния низкой вариабельности сердечного ритма на прогноз больных ХСН [13].

Гораздо меньше данных о вариабельности АД у пациентов с ХСН. В нашем исследовании было продемонстрировано, что низкая вариабельность САД и его снижение ниже медианы, так называемая «монотонная гипотония», также ассоциированы с ухудшением прогноза у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($<50\%$). И напротив, сохранная вариабельность САД снижала риск смерти пациентов с клинически выраженной ХСН. При этом статистически значимая связь с прогнозом была у эпизодов дневной гипотонии (САД $<90/50$ мм рт. ст.), более частых при проведении оптимальной терапии комбинацией иАПФ + БАБ и ассоциированных с 54%-м снижением риска смерти ($p=0,042$), а также у сохранной ночной вариабельности (АД $>15\%$, верхняя тертиль) против сниженной ($<7,5$ мм рт. ст., нижняя тертиль), связанной со снижением риска смерти на 76% ($p=0,027$).

При многофакторном анализе с использованием модели Кокса только три показателя – более тяжелый ФК ХСН, более низкая ФВ и отсутствие адекватной терапии нейrogормональными модуляторами (иАПФ+БАБ) статистически значимо ухудшали прогноз пациентов с ХСН. При этом показатели вариабельности САД днем и ночью утрачивали связь с прогнозом (сохранялась лишь тенденция).

При исключении из анализа фактора терапии, который связан с плохой обученностью врачей и низкой приверженностью больных к лечению, оба исследованных показателя вариабельности САД вновь продемонстрировали статистическую связь с прогнозом больных ХСН. Так, сочетание низкой вариабельности ночного САД ($<7,5$ мм рт. ст.) с более тяжелым III ФК увеличивало риск смерти больных ХСН с ФВ ЛЖ $<50\%$ в 3,9 раза ($p<0,0001$), а комбинация низкой вариабельности САД днем (отсутствие эпизодов гипотонии) с клинически более тяжелой ХСН III ФК повышала шансы на негативный прогноз в 9,2 раза ($p<0,0001$).

На заключительном этапе исследования мы оценили сочетанное влияние показателей суточной ЧСС и суточного САД на прогноз больных с СНнФВ и СНпФВ. Это имеет принципиальное значение, так как офисное изме-

рение ЧСС и АД, используемое в рутинной практике, имеет высокую вариабельность, которая зависит не только от характеристики самой ХСН. Морально-психологический статус пациента, время дня, погода, даже присутствие медицинского персонала могут воздействовать на эти параметры. Поэтому только исследование суточных параметров ЧСС и АД может исчерпывающе объяснить влияние этих показателей на прогноз пациентов с ХСН и систолической дисфункцией.

У пациентов с суточным САД выше среднего (>103 мм рт. ст.) увеличение суточной ЧСС от менее 60 уд./мин до более 71 уд./мин (нижняя и верхняя тертиль соответственно) сопровождалось увеличением риска смерти в 1,5 раза ($p=0,006$), а такое же повышение ЧСС у пациентов с суточным САД ниже среднего (≤ 103 мм рт. ст.) увеличивало риск смерти уже в 3,9 раза ($p=0,037$). Пациенты с ХСН и ЧСС >71 уд./мин и одновременным снижением суточного САД ≤ 103 мм рт. ст. имеют шансы умереть в 5,6 раза больше ($p=0,0009$), чем больные с суточной ЧСС ниже 60 уд./мин и суточным САД выше среднего.

Для удобства мы провели анализ в 4 группах пациентов с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ $<50\%$, который очевидно подтвердил наши предположения.

Больные с оптимальным уровнем суточного АД (>103 мм рт. ст.) и одновременно нормальной средней дневной ЧСС (≤ 69 уд./мин), составляющие около 40% всех изученных больных, имеют и лучший прогноз (смертность 15,3%). Этим пациентам возможно одновременное назначение препаратов, снижающих как АД, так и ЧСС. В этом случае можно приветствовать алгоритм лечения, подразумевающий одновременное назначение всех четырех препаратов, улучшающих прогноз пациентов с ХСН: АРНИ с БАБ, АМКР и ИНГТ-2, с параллельным постепенным медленным титрованием дозировок АРНИ и БАБ. При недостаточном контроле ЧСС больным с СНФВ возможно добавление ивабрадина.

У больных с сохранным уровнем суточного САД (>103 мм рт. ст.), но увеличенной средней дневной ЧСС >69 уд./мин (около 30% всех пациентов) смертность уже около 40%, а алгоритм лечения должен подразумевать активное титрование дозировок БАБ при необходимости в комбинации с ивабрадином. Одновременно возможно назначение ИНГТ-2 и АМКР. Применение АРНИ или иАПФ требует осторожности и медленного постепенного титрования их доз.

У пациентов с суточным САД ниже среднего (≤ 103 мм рт. ст.), которых в нашем исследовании оказалось 31,6%, смертность оказалась равной 40% при средней дневной ЧСС ≤ 69 уд./мин и самой высокой – 70,8% при сочетании низкого АД с увеличенной (>69 уд./мин) средней дневной ЧСС. В этих группах применение АРНИ не показано, а старт лечения с иАПФ, и особен-

но титрование их доз, может осложняться прогрессирующим снижением АД. Если назначение иАПФ окажется сложным, в группе со средней дневной ЧСС ≤ 69 уд./мин и средним САД за 24 часа ≤ 103 мм рт. ст. целесообразно начало лечения с комбинации ИНГТ-2 и АМКР с последующим постепенным присоединением иАПФ и БАБ.

В наиболее проблемной подгруппе с тахикардией и гипотонией главной задачей выглядит снижение ЧСС, способное сопровождаться некоторым повышением АД и увеличением «окна возможностей» для успешного применения других препаратов, рекомендованных для успешной терапии ХСН. Как было показано в исследовании CIBIS-3, в этом случае для предотвращения падения АД может быть рекомендован старт лечения с маленьких доз БАБ, максимально эффективный при снижении ФВ ЛЖ $<28\%$ [14]. Но даже невысокие дозы БАБ способны к снижению АД у декомпенсированных пациентов, что затрудняет титрование их доз [15]. В этих случаях на помощь приходит ивабрадин, не снижающий АД и эффективно контролирующий ЧСС [16]. При сочетании с ивабрадином удастся быстрее титровать БАБ и достигать более высоких, адекватных их доз [17]. На втором этапе к терапии ивабрадином и БАБ добавляются ИНГТ-2 и АМКР, а также медленно титруются блокаторы РААС. Хочется отметить, что снижение АД при декомпенсированном ЛЖ благо, так как снижается посленагрузка, постепенно уменьшается ремоделирование сердца, что вкупе с контролем ЧСС, со временем сопровождается восстановлением сократительной способности, насосной функции ЛЖ и нормализацией АД.

Заключение

Низкое САД (в том числе суточное с уменьшенной его вариабельностью в дневные и ночные часы) в сочетании с высокой ЧСС (в том числе по данным Холтеровского мониторирования) дополнительно к низкой ФВ ЛЖ, более тяжелому клиническому течению ХСН и отсутствию адекватной терапии нейrogормональными модуляторами (блокаторами РААС и БАБ) оказывают значимое влияние на повышение риска смерти.

Выделение четырех типов ХСН II–III ФК с синусовым ритмом и ФВ $<50\%$ по комбинации ЧСС и АД позволяет определять пациентов с неблагоприятным прогнозом, что поможет разработать дифференцированные подходы к терапии с учетом клинических особенностей.

Ограничения исследования

Малый размер исследования, отсутствие информации о динамике терапии во время наблюдения пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.05.2021

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiia*. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16]
2. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. *Kardiologiia*. 2021;61(6):4–10. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. *Кардиология*. 2021;61(6):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1678
3. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772–810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
4. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
6. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020;396(10244):121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
7. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareishvili E.V., Gorieva Sh.B. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Manual for doctors. -M.: Medika;2007. – 72 p. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. – М.: Медика, 2007. – 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
8. Kapanadze L.G., Gerasimova V.V., Mareev Yu.V., Rogoza A.N., Mareev V.Yu. Factors affecting the 5-year survival rate of patients with mild and moderate CHF: the role of the office blood pressure level and indicators of the daily blood pressure profile in the prognosis of the disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(6):353–61. [Russian: Капанадзе Л.Г. Герасимова В.В., Мареев Ю.В., Рогоза А.Н., Мареев В.Ю. Факторы, влияющие на 5-летнюю выживаемость больных легкой и умеренной ХСН: роль уровня офисного АД и показателей суточного профиля АД в прогнозе заболевания. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(6):353–61]
9. Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Influence of Omega-3 PUFA on Non-invasive factors determining the risk of arrhythmias excess and sudden cardiac death in patients with HFpEF with ischemic etiology (ONYX). *Kardiologiia*. 2020;60(10):86–98. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. Влияние Омакора на неинвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС). *Кардиология*. 2020;60(10):86–98]. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1327
10. Kapanadze L.G., Petrukhina A.A., Nasonova S.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Yu. The role of hypotension as a factor of unfavorable prognosis in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2011;51(10):53–60. [Russian: Капанадзе Л.Г., Петрухина А.А., Насонова С.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Роль гипотонии как фактора неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011;51(10):53–60]
11. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging*. 2018;10(2):166–77. DOI: 10.18632/aging.101386
12. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Gross Fisher S, Fletcher RD, Singh SN et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(1):24–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02380-9
13. Arbolishvili G.N., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Belenkov Yu.N. The relationship of various indicators of heart rate variability with the mechanism of death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):172–8. [Russian: Арболишвили Г.Н. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Беленков Ю.Н. Связь различных показателей вариабельности ритма сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(4):172–8]
14. Willenheimer R. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320
15. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *European Heart Journal*. 2009;30(18):2186–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp323
16. Borer JS, Bohm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2813–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs259
17. Bagrii AE, Schukina EV, Samoilova OV, Pricolota OA, Malovichko SI, Pricolota AV et al. Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study. *Advances in Therapy*. 2015;32(2):108–19. DOI: 10.1007/s12325-015-0185-5