

Барбараш О.А.^{1,2}, Кашталап В.В.^{1,2}, Зыков М.В.¹, Хрячкова О.Н.¹, Шибанова И.А.¹

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Пути повышения эффективности медикаментозной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, прогноз, антиангинальная терапия, приверженность, ивабрадин.

Ссылка для цитирования: Барбараш О.А., Кашталап В.В., Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Шибанова И.А. Пути повышения эффективности медикаментозной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Кардиология. 2019;59(6):12–17.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка отдаленного этапа наблюдения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 3–5 лет после выполнения коронарного шунтирования с позиции получаемой медикаментозной терапии и достижения целевых показателей лечения. **Материалы и методы.** Из 680 пациентов исходной выборки регистра коронарного шунтирования (КШ) были отобраны для наблюдения и оценки получаемой терапии на отдаленном этапе 111 мужчин, госпитализированных в 2011 г. с клинической картиной стабильной ИБС для проведения реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения. Средний возраст пациентов составил 61 [55; 65] год. **Результаты.** Средний период наблюдения составил 4,2 года. Летальность составила 11,7% (n=13): в 11 случаях – кардиоваскулярная, в 2 – от неустановленных причин. Конечные точки, определяемые как повторные госпитализации и прогрессирование ИБС, выявлены у 18 (18,4%) из 98 обследованных пациентов. Только у 25% пациентов не было клинических признаков стенокардии в течение 3–5 лет после КШ. У 5 (5,1%) пациентов впервые зарегистрировано развитие сахарного диабета 2-го типа. Ацетилсалициловую кислоту принимали 80 (81,6%) пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 60 (61,2%), β-адреноблокаторы – 80 (81,6%) и статины – 81 (82,6%). При этом высокие дозы статинов принимали только 20 (20,4%) из 98 повторно обследованных больных. Целевые уровни липопротеинов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л зарегистрированы только у 7 (7,1%) пациентов. Более чем в 80% случаев пациенты в качестве β-адреноблокатора принимали бисопролол в низких и средних дозах (2,5–10 мг). Ни у одного пациента β-адреноблокаторы не достигали в назначении максимальных терапевтических дозировок. Целевая частота сердечных сокращений (ЧСС) при стабильной стенокардии (55–60 уд/мин) достигнута лишь у 12 (12,2%) пациентов. Целевых уровней систолического артериального давления (САД <140 мм рт. ст.) достигли 64 (65,3%) больных и диастолического артериального давления (ДАД <90 мм рт. ст.) – 69 (70,4%) пациентов. **Заключение.** Данные клинической практики иллюстрируют недостаточное качество базисной и антиангинальной терапии у пациентов с ИБС после КШ. Неудовлетворительными остаются показатели контроля приступов стенокардии, ЧСС, достижения целевых уровней показателей липидного обмена.

Barbarash O.L.^{1,2}, Kashtalap V.V.^{1,2}, Zykov M.V.¹, Hryachkova O.N.¹, Shibanova I.A.¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

THE PATHWAYS TO INCREASE THE EFFICACY OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Keywords: ischemic heart disease; angina pectoris; prognosis; antianginal therapy; adherence; ivabradine.

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Hryachkova O.N., Shibanova I.A. The Pathways to Increase the Efficacy of Drug Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. Kardiologiya. 2019;59(6):12–17.

SUMMARY

Purpose: to assess drug therapy and achievement of target parameters of treatment in patients with ischemic heart disease (IHD) during 3–5 years of follow-up after coronary bypass surgery. **Materials and methods.** From the initial sample of the coronary bypass surgery registry (n=680) we selected for this study 111 men (mean age 61 [55; 65] years) hospitalized in 2011 with clinical picture of IHD for coronary artery bypass grafting (CABG). **Results.** Mean duration of follow-up was 4.2 years. Mortality was 11.7% (n=13), 11 deaths were cardiovascular, 2 – from unknown causes. End points defined as repeat hospitalizations and IHD progression were registered in 18 of 98 patients (18.4%). Only in 25% of patients during 3–5 years of observation after CABG there were no clinical

signs of angina. Five patients (5.1%) developed new type 2 diabetes. Drug therapy: 80 patients (81.6%) received acetylsalicylic acid, 60 (61.2%) – angiotensin converting enzyme inhibitors, 80 (81.6%) – β -adrenoblockers. Eighty-one men (82.6%) received statins, but only 20 of 98 re-examined patients (20.4%) took high doses. Target levels of low density lipoprotein cholesterol (<1.8 mmol/l) were registered only in (7 patients 7.1%). As β -adrenoblocker more than in 80% of cases patients took bisoprolol in low or medium doses. None of the patients received maximal therapeutic dose of a β -adrenoblocker. Target heart rate for stable angina (55–60 bpm) was achieved in 12 patients (12.2%). Target levels of systolic and diastolic blood pressure (<140 and <90 mm Hg) achieved 64 and 69 patients (63.5 and 65.3%), respectively. *Conclusion.* Data of clinical practice illustrate insufficient quality of basic and antianginal therapy in patients with IHD after CABG. Indicators of control of angina, heart rate, achievement of target levels of parameters of lipid metabolism remain unsatisfactory.

Information about the corresponding author: Kashtalap Vasily V. – MD, PhD, professor associate. E-mail: v_kash@mail.ru

В настоящее время эффективность коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) для повышения качества жизни и улучшения прогноза заболевания не вызывает сомнений [1]. В Российской Федерации ежегодная потребность в выполнении коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) составляет 550–600 операций на 100 тыс. населения [2]. За последние 10 лет количество операций КШ в нашей стране увеличилось в 5 раз [3].

КШ является приоритетным выбором для реваскуляризации миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии (КА), при наличии у пациента сахарного диабета, при поражении 2 КА и более. Однако важным фактором, ограничивающим эффективность КШ, является возобновление стенокардии в отдаленном периоде после выполнения КШ. Ухудшение течения ИБС после КШ может быть связано как с поражением шунтов, так и с прогрессированием атеросклероза в нативных КА [4]. Значимым предиктором ухудшения отдаленных исходов ИБС, включая ее острые формы, является приверженность пациентов назначенной медикаментозной терапии [5]. В отношении пациентов с ИБС речь идет о базисной терапии, влияющей на прогноз заболевания, а также об антиангинальной терапии при возобновлении клинической картины стенокардии выше I функционального класса (ФК). В связи с этим важными задачами для практикующих врачей являются не только мониторинг клинического состояния пациентов в отдаленном периоде после КШ, но и оценка фактически получаемой терапии и параметров ее эффективности.

Большое значение имеет активное воздействие на приверженность пациентов путем применения более удобных схем базисной и антиангинальной терапии ИБС, а также более широкое назначение новых фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Следует отметить, что объективных данных, оценивающих отдаленный период наблюдения у пациентов с ИБС после КШ, в нашей стране недостаточно [6], и это актуализирует вопрос о формировании общероссийского регистра пациентов с ИБС, перенесших КШ.

Цель настоящего исследования – оценка отдаленного этапа наблюдения у пациентов с ИБС в течение 3–5 лет после выполнения КШ с позиции клинического статуса, фактически получаемой медикаментозной терапии и достижения целевых показателей лечения.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено на основе данных регистра КШ на базе НИИ КПССЗ. В рамках регистра был проведен анализ отдаленных исходов у 680 больных: 538 (79,10%) мужчин и 142 (20,90%) женщин, госпитализированных для выполнения КШ в течение 2011 г. Изолированное КШ выполнено 612 (90%) пациентам, КШ в сочетании с другими операциями – 68 (10%). КШ с коррекцией порока клапана сердца (протезирование или пластика) выполнено 11 (1,62%) пациентам; сочетание КШ с коррекцией порока клапана и проведением линейной вентрикулопластики левого желудочка (ЛЖ) – 14 (2,06%); с радиочастотной абляцией – 23 (3,52%); с вентрикулопластикой ЛЖ – у 34 (5%); с каротидной эндартерэктомией – у 8 (1,1%); с пластикой дефекта межпредсердной перегородки – у 1 (0,15%). Хирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК) выполнено 592 (87,06%) пациентам. Средний возраст больных составил $59,12 \pm 7,98$ года (от 33 до 78 лет).

Из 680 пациентов исходной выборки регистра КШ были отобраны для наблюдения и оценки получаемой терапии на отдаленном этапе 111 мужчин, госпитализированных в первый квартал 2011 г. в кардиологическое отделение НИИ КПССЗ с клинической картиной стабильной ИБС для проведения полной реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения в отсутствие показаний к одномоментным операциям на других бассейнах. Дополнительными критериями включения в исследование являлись возраст моложе 75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: с онкологиче-

скими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением сахарного диабета 2-го типа), тяжелыми заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, принимающие глюкокортикостероиды более 3 мес; не включались пациенты с IV ФК стенокардии и сердечной недостаточности, а также пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию в виде КШ. Следует отметить, что пациенты женского пола не включались в исследование для исключения влияния гендерного фактора на показатели приверженности в отдаленном периоде наблюдения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным больным выполнялись коронарография, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА). В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов, включенных в исследование.

У 98 выживших через 3–5 лет пациентов дополнительно были проведены следующие мероприятия:

1. Оценка клинического статуса и объема фактически принимаемой терапии;
2. Выявление повторных госпитализаций и новых жалоб в течение 3–5 лет наблюдения;
3. Оценка достижения целевых значений терапии ИБС;
4. Определение результатов лабораторных анализов.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics вер-

Таблица 1. Исходные клинические характеристики обследованных пациентов

Параметр	Значение
Возраст, годы	61 [55; 65]
Курение	66 (59,5)
АГ	101 (91)
Постинфарктный кардиосклероз	88 (79,3)
Инсульт в анамнезе	6 (5,4)
Сахарный диабет 2-го типа	20 (18)
ФВ ЛЖ, %	57 [48; 63]
Гемодинамически значимые стенозы БЦА	20 (18)
ИМТ, кг/м ²	24,8 [27,5; 29,4]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	103 [85; 123]

Данные представлены в виде Ме [LQ; UQ], где Ме – медиана, LQ и UQ – верхний и нижний квартили, или абсолютного числа обследованных пациентов (%). АГ – артериальная гипертензия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

сии 22.0.0.0. Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Ме) с межквартильным интервалом [LQ; UQ] с учетом отсутствия нормального распределения. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты анализа считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Исходная клинико-анамнестическая характеристика 111 пациентов-мужчин с ИБС на госпитальном этапе перед запланированным КШ была подробно представлена нами в ранее опубликованных работах [7, 8]. Средний период наблюдения составил 4,2 года. Летальность за указанное время составила 11,7% (n=13): в 11 случаях – кардиоваскулярная, в 2 – от неустановленных причин. Конечные точки, определяемые как повторные госпитализации и прогрессирование ИБС, выявлены у 18 (18,4%) из 98 обследованных пациентов. У 18 пациентов в течение отдаленного периода наблюдения регистрировалась клиническая картина нестабильной стенокардии, один из этих больных через год после КШ перенес инфаркт миокарда (ИМ), еще один – стентирование КА нецелевого поражения. Всем 18 пациентам проведена коронарография, однако показаний к повторным операциям КШ определено не было. Обращает внимание

Таблица 2. Клинические характеристики 98 пациентов с ИБС через 3–5 лет после КШ

Характеристика	Значение
Стенокардия	
Отсутствуют клинические признаки стенокардии	25 (25,5)
• I ФК	8 (8,2)
• II ФК	55 (56,1)
• III ФК	10 (10,2)
Постинфарктный кардиосклероз	76 (77,5)
Инсульт	6 (10,2)
Курение	45 (46)
АГ	88 (90)
Сахарный диабет 2-го типа	12 (12,2)
ИМТ, кг/м ²	29,0 [26,0; 31,0]
Возраст, годы	64 [58; 70]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134 [125; 142]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [75; 90]
Частота сокращений сердца, уд/мин	71 [65; 77]

Данные представлены в виде Ме [LQ; UQ], где Ме – медиана, LQ и UQ – верхний и нижний квартили, или абсолютного числа обследованных пациентов (%). ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у пациентов с ИБС до проведения КШ и через 3–5 лет после операции

Показатель	До КШ	Через 3–5 лет после КШ	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,4]	4,55 [3,7; 5,45]	0,08
ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,08; 3,52]	2,78 [2,2; 3,4]	0,72
ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,89; 1,24]	1,07 [0,97; 1,26]	0,3
Индекс атерогенности	3,6 [2,7; 4,3]	3,14 [2,35; 3,99]	0,003
Триглицериды, ммоль/л	1,71 [1,32; 1,99]	1,39 [1,15; 1,74]	0,004
Фибриноген, г/л	4,15 [3,6; 5,05]	3,4 [3,06; 4,0]	0,0004
СРБ, мг/л	4,3 [3,2; 6,5]	4,5 [3,0; 6,0]	0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [3,6; 6,8]	5,9 [5,4; 6,5]	0,56
HbA _{1c} , %	4,8 [4,1; 5,5]	5,2 [4,9; 6,0]	0,8

Данные представлены в виде Me [LQ; UQ], где Me – медиана, LQ и UQ – верхний и нижний квартили. ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

также то, что только у 25% пациентов не было клинических признаков стенокардии в течение 3–5 лет после КШ. У 5 (5,1%) пациентов впервые зарегистрировано развитие сахарного диабета 2-го типа. Клинические характеристики выживших 98 пациентов представлены в табл. 2.

В отношении фактически получаемой терапии следует отметить, что при выписке всем 111 пациентам назначены статины в максимально переносимых дозировках, ацетилсалициловая кислота (АСК), кардиоселективные β-адреноблокаторы (дозировка под контролем частоты сокращений сердца [ЧСС]), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

При анализе фактически получаемой терапии у 98 обследуемых пациентов следует отметить, что АСК принимали 80 (81,6%) пациентов, ингибиторы АПФ – 60 (61,2%), β-адреноблокаторы – 80 (81,6%) и статины – 81 (82,6%). При этом высокие дозы статинов (розувастатин 20–40 мг, аторвастатин 40 мг) принимали только 20 (20,4%) из 98 повторно обследованных больных.

Как следствие вышеописанной терапии, уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП) менее 1,8 ммоль/л по результатам проведенного анализа зарегистрированы только у 7 (7,1%) пациентов и ни у кого – менее 1,5 ммоль/л.

Значения лабораторных показателей обследованных пациентов представлены в табл. 3 в виде динамики с исходными данными.

В отношении коронароактивной и антиангинальной терапии у пациентов после КШ следует отметить, что у тех, кто не принимал β-адреноблокаторы, при обследовании не было выявлено противопоказаний к терапии этими препаратами, поскольку пациенты с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой исходно не включались в исследование, не было выявлено и клинически значимых нарушений проводимости у пациентов. При этом более чем в 80% случаев пациенты в качестве β-адреноблокаторов принимали бисопролол в низких и средних дозировках (2,5–10 мг). Ни у одного

пациента β-адреноблокаторы не достигали в назначении максимальных терапевтических дозировок. Таким образом, говорить о титровании β-адреноблокаторов до максимальных дозировок у достаточно сохранных пациентов с ИБС после КШ в клинической практике не приходится, что отражается на показателях гемодинамики и клинике возвратной стенокардии (через 5 лет после КШ более 60% пациентов характеризуются наличием стенокардии II–III ФК). При этом следует отметить, что параметров ЧСС, которые являются целью у пациентов со стабильной стенокардией (55–60 уд/мин), достигли лишь 12 (12,2%) из обследованных пациентов. Целевых значений систолического артериального давления – АД (САД <140 мм рт. ст.) достигли 64 (65,3%) больных и диастолического АД (ДАД <90 мм рт. ст.) 69 (70,4%) пациентов. В качестве антиангинальных препаратов 84 пациента принимали нитраты пролонгированного действия, из них еще 6 больных принимали триметазидин 35 мг 2 раза в сутки.

Обсуждение

Ранее отечественные и зарубежные исследователи неоднократно обращали внимание на проблему рецидивирующей коронарной недостаточности, ограничивающей прогноз и качество жизни у пациентов с ИБС, перенесших ИМ и/или процедуры коронарной реваскуляризации [9–11].

Более частые и длительные эпизоды стенокардии напряжения у пациентов с ИБС сопровождаются формированием ишемической кардиопатии, появлением симптомов застойной сердечной недостаточности и высоким риском развития повторных сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода [12].

Было показано, что высокие ЧСС и АД служат прогностически значимыми триггерами увеличения частоты и длительности ангинозных болей у пациентов с ИБС [13].

Выявленные по результатам настоящего наблюдательного исследования значительные несоответствия действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИБС фактически принимаемой ими меди-

каментозной терапии и наличие у большинства больных в отдаленном периоде после КШ приступов стенокардии II–III ФК не являются локальным дефектом медикаментозного ведения таких пациентов. В глобальном регистре пациентов с ИБС CLARIFY (45 стран, 33 177 пациентов) выявлено отсутствие изменений в среднем АД, ЧСС и симптомах стенокардии на втором году наблюдения за пациентами по сравнению с исходным визитом включения, несмотря на проводимую терапию (в целом высокое качество назначаемой терапии: более 70% больных получали β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, более 80% – АСК, более 90% пациентов – липидснижающую терапию). Более того, в российской части исследования отмечено, что у 78% пациентов с ИБС имелась стенокардия выше II ФК, несмотря на лечение [14].

В исследовании С.А. Шальной и Р.Г. Оганова [15], посвященном анализу пятилетней динамики клинических симптомов у пациентов с ИБС из регистра CLARIFY, отмечено отсутствие статистически значимых изменений параметров гемодинамики, несмотря на применение коронароактивной терапии. Достижение целевых уровней АД и ЧСС у пациентов с ИБС остается на практике недопустимо низким, что отражается на качестве жизни и прогнозе у этих больных. В отношении еще одного компонента терапии пациентов с ИБС – липидснижающей терапии – следует отметить, что полученные в нашем исследовании данные также не являются уникальными. В ранее проведенных международных регистровых исследованиях было показано, что даже в достаточно благополучных странах Европейского Союза достижения целевых уровней ЛНП у пациентов с ИБС не достигало и 20% [16], несмотря на тотальное назначение таким пациентам интенсивной статинотерапии.

Важной проблемой для практикующего врача, занимающегося ведением пациентов с ИБС, помимо мотивирования пациента к приему липидснижающей терапии, является достижение целевых значений ЧСС с помощью титрования дозировок β-адреноблокаторов до максимально переносимых. Как показывает практика, такой подход может сопровождаться повышением количества и выраженности побочных эффектов терапии (гипотензия, усиление проявлений сердечной недостаточности, бронхообструктивный эффект). Более перспективным представляется подход с использованием комбинации β-адреноблокаторов и ивабрадина (оригинальный препарат кораксан) [17], что сопровождается большей эффективностью и безопасностью лечения в отношении снижения исходно высоких значений ЧСС и уменьшения числа побочных эффектов высоких доз β-адреноблокаторов [18]. Применение ивабрадина в сочетании с β-адреноблокаторами у пациентов с ИБС, перенесших ИМ, в течение 2 нед терапии уменьшает частоту приступов стенокардии на 50% за счет клинически значимого влияния

на исходно высокие показатели ЧСС и нивелирования проявлений постинфарктного стеноза миокарда [19, 20].

Важно отметить, что на эффективность лечения ИБС может значимо влиять недостаточная приверженность пациентов назначенной медикаментозной терапии, одной из причин чего может быть полипрагмазия [21, 22]. Поэтому в последнее время ведущими международными экспертными сообществами приветствуется более широкое применение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, что может значительно повысить готовность пациента следовать предписанному режиму медикаментозной терапии. В связи с этим обращает внимание новая фиксированная комбинация ивабрадина и метопролола тартрата (импликор), которая обеспечивает у пациентов с ИБС и сохранной фракцией выброса ЛЖ (>40%) хороший контроль показателей гемодинамики (ЧСС, АД) и значительно снижает количество приступов стенокардии (на 37,8%); потребность в нитратах (на 28%); повышает качество жизни за счет увеличения числа больных со стенокардией I ФК до 63% в течение 4 мес терапии и улучшает в 2 раза приверженность пациентов к назначенной терапии по сравнению с больными, принимающими нефиксированную комбинированную терапию β-адреноблокаторами и ивабрадином [23].

Заключение

Данные клинической практики иллюстрируют недостаточное качество базисной и антиангинальной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Неудовлетворительными остаются показатели контроля приступов стенокардии, частоты сокращений сердца, достижения целевых значений липидного профиля. В качестве важного компонента комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточным контролем за проявлениями коронарной недостаточности на фоне высокой частоты сокращений сердца может быть рассмотрен препарат импликор (фиксированная комбинация ивабрадина и метопролола тартрата).

Конфликт интересов: не заявляется.

Вклад авторов в работу:

Барбараш О.А. – разработка концепции статьи и редактирование окончательного варианта статьи; Кашталап В.В. – участие в формировании дизайна исследования, участие в написании статьи; Зыков М.В. – статистическая обработка результатов исследования, участие в написании статьи; Хрячкова О.Н. – непосредственное выполнение исследования, обработка клинических и лабораторных данных, участие в написании статьи; Шибанова И.А. – участие в написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bokeria L.A. Modern tendencies in the development of cardiovascular surgery. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;1:45–51. [Russian: Бокерия Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;1:45–51]
2. Bokeria L.A., Keren M.A., Enokyan L.G., Sigaev I.Yu., Merzlyakov V.Yu., Kazaryan A.V. et al. Long-term results of coronary artery bypass grafting in elderly and geriatric patients with ischemic heart disease. Russian Journal of Surgery. 2012;2:15–21. [Russian: Бокерия Л.А., Керен М.А., Енокян Л.Г., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Казарян А.В. и др. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. Анналы хирургии. 2012;2:15–21]
3. Bokeria L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. CardioSomatics. 2016;7(3–4):5–71. [Russian: Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016;7(3–4):5–71]
4. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. The Lancet. 2013;381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
5. Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Factors associated with the risk of death and hospitalization in recurrent myocardial infarction. Creative Cardiology. 2017;11(2):98–108. [Russian: Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2017;11(2):98–108]
6. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? CardioSomatics. 2015;6(2):12–9. [Russian: Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? Кардиосоматика. 2015;6(2):12–9]
7. Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. “New” pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. General factors of formation and progression. Atherosclerosis. 2016;12(4):68–78. [Russian: Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. Атеросклероз. 2016;12(4):68–78]
8. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA, Hryachkova ON, Voronkina AV et al. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopenia/Osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina. Heart, Lung and Circulation. 2016;25(7):691–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.002
9. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif J-C, Ferrari R, Al-Zaibag M et al. 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. JAMA Internal Medicine. 2014;174(10):1651–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.3773
10. Mozaffarian D, Bryson CL, Spertus JA, McDonnell MB, Fihn SD. Anginal symptoms consistently predict total mortality among outpatients with coronary artery disease. American Heart Journal. 2003;146(6):1015–22. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00436-8
11. Glezer M.G. Effect of treatment with Ivabradine on quality of life of patients with ischemic heart disease: results of the LINCOR program. Kardiologiya. 2015;55(2):4–9. [Russian: Глезер М.Г. Влияние терапии ивабрадином на качество жизни пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца: результаты программы Линкор. Кардиология. 2015;55(2):4–9]
12. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. The Lancet. 2008;372(9641):817–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X
13. Dyakov I. N., Glezer M. G. Clinical and economic efficacy of ivabradine in patients suffered myocardial infarction. Kardiologiya. 2015;55(3):49–55. [Russian: Дьяков И.Н., Глезер М.Г. Клинико-экономическая эффективность применения ивабрадина при лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2015;55(3):49–55]
14. Steg PG, Greenlaw N, Tardif J-C, Tendera M, Ford I, Käb S et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. European Heart Journal. 2012;33(22):2831–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs289
15. Shalnova S.A., Oganov R. G. Five year dynamics of main clinical symptoms in patients with ischemic heart disease in Russia in comparison with other countries (the CLARIFY Registry). Kardiologiya. 2017;57(1):17–22. [Russian: Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Пятилетняя динамика основных клинических симптомов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в России по сравнению с другими странами (регистр CLARIFY). Кардиология. 2017;57(1):17–22]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.17-22
16. De Bacquer D, De Smedt D, Kotseva K, Jennings C, Wood D, Rydén L et al. Incidence of cardiovascular events in patients with stabilized coronary heart disease: the EUROASPIRE IV follow-up study. European Journal of Epidemiology. 2019;34(3):247–58. DOI: 10.1007/s10654-018-0454-0
17. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A. Antianginal Efficacy of Ivabradine in Patients With History of Coronary Revascularization. Angiology. 2017;68(1):10–8. DOI: 10.1177/0003319716630499
18. Karpov Yu. A., Glezer M.G., Vasyuk Yu.A., Saygitov R.T., Shkolnik E.L. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results. Cardiovascular therapy and Prevention. 2011;10(8):83–9. [Russian: Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А., Сайгитов Р.Т., Школьник Е.Л. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):83–9]
19. Dillinger J-G, Maher V, Vitale C, Henry P, Logeart D, Manzo Silberman S et al. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Hypertension. 2015;66(6):1138–44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06091
20. Maranta F, Tondi L, Agricola E, Margonato A, Rimoldi O, Camici PG. Ivabradine reduces myocardial stunning in patients with exercise-inducible ischaemia. Basic Research in Cardiology. 2015;110(6):55. DOI: 10.1007/s00395-015-0511-8
21. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(8):789–801. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.005
22. Levy AE, Huang C, Huang A, Michael Ho P. Recent Approaches to Improve Medication Adherence in Patients with Coronary Heart Disease: Progress Towards a Learning Healthcare System. Current Atherosclerosis Reports. 2018;20(1):5. DOI: 10.1007/s11883-018-0707-0
23. Divchev D, Stöckl G. Treatment of Stable Angina with a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. Cardiology and Therapy. 2017;6(2):239–49. DOI: 10.1007/s40119-017-0099-1

Поступила 10.01.19 (Received 10.01.19)