



УДК 616.12-005.4-085.22+616.127-005.8-036.82

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-2-180-193

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

THE POLYMORBIDITY AND THE EFFICIENCY OF STABLE CHD BETA- BLOCKERS TREATMENT IN THE POST-INFARCTION PERIOD

О.В. Замахина¹, С.С. Бунова², Н.А. Николаев¹, Е.В. Усачева¹, А.В. Нелидова¹,
Л.А. Живилова¹

O.V. Zamakhina¹, S.S. Bunova², N.A. Nikolayev¹, E.V. Usacheva¹, A.V. Nelidova¹,
L.A. Zhivilova¹

¹ Омский государственный медицинский университет,
Россия, 655099, г. Омск, ул. Ленина, 12

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

¹ Omsk State Medical University,
12 Lenina St, Omsk, 655099, Russia
² Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: ozamakhina@yandex.ru

Аннотация

Проведено изучение влияния ко- и полиморбидной патологии на достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) при лечении бета-адреноблокаторами больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В рамках открытого, одноцентрового, сравнительного, исследования обследовано 320 больных, перенесших ИМ более 6 месяцев назад. Пациентам проведено измерение ЧСС и подбор оптимальной для достижения целевой ЧСС и максимально-переносимой дозы бета-адреноблокаторов. С целью выявления ко- и полиморбидной патологии и ее влияния на ЧСС все пациенты были разделены на 2 группы: 1) с ЧСС покоя ≤ 60 уд. в 1 мин. и 2) с ЧСС покоя > 60 в 1 мин. В результате проведенного исследования выявлено, что ко- и полиморбидная патология достоверно чаще встречалась у пациентов с ЧСС > 60 уд. в 1 мин. и включала три ($p = 0,008$), четыре и более ($p < 0,001$) факторов риска и заболеваний одновременно, например, такие: табакокурение ($p = 0,002$); скрытое злоупотреблении алкоголем ($p = 0,024$); нарушения углеводного обмена ($p = 0,01$); застойная сердечная недостаточность ($p = 0,01$) с функциональным классом III и более ($p = 0,02$); анемии ($p = 0,04$) и латентный дефицит железа ($p = 0,02$); дыхательная недостаточность 2 и более степени ($p = 0,03$); высокая ситуативная ($p = 0,01$) и высокая личностная тревожность ($p = 0,007$). Индекс коморбидности Charlson также был больше во второй группе ($p < 0,05$). Заключение: у 55,9 % исследуемых пациентов не удалось достигнуть целевой ЧСС, что было связано с более старшим возрастом больных в этой группе ($p = 0,048$) и наличием у них ко- и полиморбидной патологии.

Abstract

The effect of co-and polymorbidity in increasing the heart rate (HR) pathology on achieving the target HR in the beta-adrenergic blockers (BAB) treatment of patients with stable coronary heart disease (CHD) after myocardial infarction (MI) is studied. As part of an open, one-center, comparative study, 320 patients who had had MI more than 6 months ago were examined. They were counted on an outpatient HR and selected the optimal maximum tolerated dose of BAB in achieving HR, then were divided into 2 groups: 1) with a resting HR ≤ 60 per min. and 2) with resting HR > 60 per min. Co-and polymorbidity in increasing the HR pathology and its severity in the studied groups were identified and compared. Results: co-and polymorbidity in the increasing



the HR pathology was significantly more common in patients with heart rate > 60 per 1 min.: smoking ($p = 0.002$); latent alcohol abuse ($p = 0.024$); carbohydrate metabolism disorders ($p = 0.01$); congestive heart failure ($p = 0.01$) with a functional class of 3 or more ($p = 0.02$); anemia ($p = 0.04$) and latent iron deficiency ($p = 0.02$); respiratory failure of 2 or more degrees ($p = 0.03$); high situational ($p = 0.01$) and high personal anxiety ($p = 0.007$). The number of co-and polymorbidity in the increasing HR pathologies in the group with HR > 60 in 1 min. were more: more patients with three ($p = 0.008$), four or more ($p < 0.001$) of such diseases and conditions at the same time. The Charlson comorbidity index was also higher in this group ($p < 0.05$). Conclusion: in 55.9% of the studied patients it was not possible to reach the target HR, it was associated with an older age ($p = 0.048$) and the presence of co-and polymorbidity in the increasing HR pathology.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, коморбидная патология, полиморбидная патология, целевая частота сердечных сокращений.

Keywords: stable coronary heart disease, myocardial infarction, comorbid pathology, polymorbid pathology, target heart rate.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смертности и экономических потерь как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире [Townsend et al., 2016; Бойцов и др., 2017]. Особого внимания заслуживает проблема заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) среди взрослого населения [Самородская и др., 2017; Самородская, Бойцов, 2017]. В последние годы в РФ наблюдается положительная динамика снижения заболеваемости преимущественно первичным ИМ, в то время как заболеваемость повторным ИМ ежегодно увеличивается [Сыродоев и др., 2015]. Профилактика повторных сосудистых событий является одной из главных задач для врачей-терапевтов и врачей-кардиологов при ведении таких пациентов [Бойцов и др., 2014].

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) является фактором риска развития и осложненного течения ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у больных после ИМ [Ferrari, Fox, 2016]. Причиной ее может быть повышенная активность симпатической нервной системы (СНС) – гиперсимпатикотония, наличие которой обусловлено ко- и полиморбидной патологией. Гиперсимпатикотония способствует развитию функциональных и морфологических изменений сердечно-сосудистой системы, являясь предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [Park, Lee, 2017].

У лиц женского пола и у пациентов старшего возраста более выражена активность СНС и выше ЧСС [Voss et al., 2015]. При табакокурении также происходит активация СНС и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции с последующей ишемией органа, что приводит к повышению уровня артериального давления и ЧСС [Лукина, 2005].

К ко- и полиморбидным патологиям, на фоне которых происходит гиперактивация СНС, можно отнести ожирение [Недогода и др., 2017], психические заболевания, сопровождающиеся повышенной тревогой и депрессией [Котова, Акарачкова, 2018], анемию, латентный дефицит железа [Ховасова, Ларюшкина, 2015], нарушения углеводного обмена (сахарный диабет, транзиторная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе) [Елизарова и др., 2015], заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся клиническим и субклиническим тиреотоксикозом (диффузный узловой зоб, функциональная автономия щитовидной железы, тиреотропинома) [Демидова, 2017], хроническую сердечную недостаточность (ХСН), причем уже, начиная со II стадии болезни (со II функционального класса (ФК)), преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [Недошвин, Орлова, 2014]; хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [Eriksson et al., 2013], сопровождающуюся дыхательной недостаточностью (ДН) [Mahendra et al., 2018].

Основными препаратами, подавляющими гиперсимпатикотонию и уменьшающими ЧСС у пациентов, перенесших ИМ, являются бета-адреноблокаторы (БАБ) [Ferrari et al.,



2013]. Показателем эффективности лечения БАБ больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, является достижение целевой ЧСС (55–60 уд. в 1 мин.), однако в клинической практике не всегда удается добиться ее целевых значений [Pipoli et al., 2014]. Вопрос влияния коморбидной патологии на достижение целевой ЧСС и эффективность лечения БАБ постинфарктных больных не описан в клинических рекомендациях, что представляет интерес для дальнейшего изучения этой проблемы.

Объекты и методы исследования

Исследование проводилось на базе БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.» города Омска и выполнено в соответствии с требованиями GCP (Good Clinical Practice) [ГОСТ Р 52379-2005] и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 года [World Medical Association..., 2001]. Проведение настоящей работы одобрено Локальным Этическим Комитетом ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Протокол № 63 от 09 октября 2014 года. Для репрезентативности исследования в модуле «Анализ мощности» программы STATISTICA определили 80 %-ую мощность «двустороннего» *t*-критерия для уровня значимости 0,05 и необходимые для него объемы выборок. По номограмме Альтмана были рассчитаны размеры выборок, минимально достаточных для получения доказательных данных [Долгушина и др., 2016]. В результате проведенных расчетов минимально достаточный размер общей выборки составил 317 человек. Формирование выборки проводилось методом простого случайного отбора из генеральной совокупности, соответствующей критериям включения.

В рамках открытого, одноцентрового, сравнительного исследования обследовано 320 пациентов. Постановка диагноза ИБС (стабильная ИБС, постинфарктный кардиосклероз и сопутствующей ХСН) проводилась в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями [Montalescot et al., 2014; Рекомендации общества специалистов..., 2016]. Наблюдение осуществлялось амбулаторно в дневном кардиологическом стационаре и отделении восстановительной терапии БУЗОО «ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н.». В ходе наблюдательного исследования больным подбирались оптимальные в достижении целевой ЧСС максимально-переносимые дозы БАБ.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; перенесенный ИМ со стабильным течением ИБС на протяжении шести месяцев, предшествующих точке включения в исследование; возраст от 18 лет; устойчивый синусовый ритм.

Критерии исключения: непонимание пациентом сути исследования, отказ подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании в письменной форме; абсолютные противопоказания к назначению БАБ; чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аорто-коронарное шунтирование (АКШ), проведенные ранее 6 месяцев, предшествующих точке включения; острые заболевания на момент включения в исследование; злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами; прием пульсурежающих препаратов, кроме БАБ; низкая приверженность к лечению.

Приверженность к лечению оценивали с помощью валидизированного опросника Мориски-Грина [Лукина и др., 2016]. Медиана возраста исследуемых составила 57 (53; 61) лет и колебалась от 32 до 85 лет, среди них – 255 (79,7 %) мужчин и 65 (20,3 %) женщин. Количество мужчин было статистически значимо больше, чем женщин ($p < 0,001$). Все пациенты получали лечение согласно стандартам ведения больных стабильной ИБС и постинфарктного кардиосклероза. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны в средней дозе 50 % от максимальной суточной получали 296 (92,5 %) пациентов из общего количества участников исследования; статины в средней дозе 25 % от максимальной суточной получали 305 (95,3 %) пациентов; ацетилсалициловую кислоту получали 291 (90,9 %) человек; антиагреганты (клопидогрель, тикагрелор) – 142 (55,6 %) чело-



век; антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) – 51 (15,9 %) человек; диуретики – 74 (23,1 %) человек. Все 320 (100 %) исследуемых принимали БАБ, доза которых подбиралась до максимально-переносимой оптимальной в достижении целевой ЧСС. Медиана времени подбора такой дозы составила 7,5 (2,5;10,0) недель и колебалась в диапазоне от 2 до 15 недель. Прием других пульсурежающих препаратов был исключен.

В зависимости от достижения целевой ЧСС покоя все исследуемые были разделены на 2 группы. Первая группа – 141 (44,1 %) человек с ЧСС ≤ 60 уд. в 1 минуту; вторая группа – 179 (55,9 %) человек с ЧСС > 60 в 1 минуту. ЧСС определялась амбулаторно дважды в покое с интервалом 5 минут путем пальпации лучевой артерии, учитывали большее значение ЧСС. Пациенты исследуемых групп получали сопоставимую, сопутствующую БАБ, лекарственную терапию (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнение лекарственной терапии исследуемых больных в группах, достигших и не достигших целевой ЧСС
The comparison of the studied patients drug therapy in the groups reached and those who did not reach the target HR

Показатель	ЧСС≤60 (n=141)	ЧСС>60 (n=179)	p
ингибиторы АПФ или сартаны, количество человек, n=(%)/ % от максимальной суточной дозы, Me(V25;V75)	131(92,9)/50(25;50)	165(92,2)/ 50(25;50)	0,81 ² /0,43 ₁
% от макс-й суточной дозы БАБ, Me(V25;V75)	25(12,5;50)	25(25;50)	0,0008¹
количество пациентов, принимающих БАБ в суточной дозе 50 % и более от максимально возможной, n=(%)	38(30)	74(41,3)	0,008²
статины, количество человек, n=(%)/ % от максимальной суточной дозы, Me(V25;V75)	137(97,2)/ 5(25;25)	168(93,9)/ 25(25;25)	0,26 ² /0,59 ₁
ацетилсалициловая кислота, количество человек, n=(%)/ % от максимальной суточной дозы, Me(V25;V75)	127(90,1)/(75(75;125))	164(91,6)/ (75(75;125))	0,63 ² /0,59 ₁
антагонисты кальция, количество человек, n=(%)/ % от максимальной суточной дозы, Me(V25;V75)	29(20,6)/ 50(50;100)	22(12,3)/ (75(50;100))	0,06 ² /0,67 ₁
диуретики, количество человек, n=(%)/ % от максимальной суточной дозы, Me(V25;V75)	28(19,9)/ 12,5(6,25;15)	46(25,7)/ 12,5(6,25;15)	0,22 ² /0,97 ₁
количество пациентов, получающих пролонгированные нитраты, n=(%)	5(3,6)	7(3,9)	0,87 ²
количество человек, получающих антиагреганты, n=(%)	63 (55,3)	79(55,9)	0,92 ²

Примечание: p1 – уровень значимости Mann-Whitne, p2 – уровень значимости χ² (хи-квадрат).

Доза БАБ и количество пациентов, принимающих БАБ в дозе 50 % и более от максимально возможной, были достоверно выше в группе с ЧСС > 60 в 1 мин. (табл. 1), что связано с попыткой достижения целевой ЧСС у этих пациентов.



В процессе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания согласно действующим стандартам ведения больных с диагнозом «ИБС: Стенокардия напряжения. Постинфарктный кардиосклероз» [Ripoli et al., 2014], а также выявлялась ко- и полиморбидная патология с последующим ее сравнением в группах пациентов, достигших и недостигших целевой ЧСС. Для этого выявляли наличие скрытого злоупотребления алкоголем с помощью анкеты-опросника «CAGE» [Ewing, 1984], оценивали уровень ситуативной и личностной тревожности по шкале Ч.Д. Спилбергера (адаптированной Ю.Л. Ханиным) [Чутко, 2010], уровень депрессии по опроснику Цунга [Zung, 1965]. Проводили лабораторное общеклиническое (ОАК, биохимический анализ крови) и специальные исследования (показатели углеводного обмена: глюкоза плазмы крови натощак (ГПН), гликированный гемоглобин (HbA1c), показатели обмена железа: сывороточное железо и общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС)), тиреотропный гормон (ТТГ) и тироксин) для выявления углеводных нарушений (диабет, преддиабет) [Rydén et al., 2014], манифестного и субклинического тиреотоксикоза [Демидова и др., 2017], анемий и латентного дефицита железа [Ховасова, Ларюшкина, 2015; Румянцев, Масчан, 2014]. Также проводился пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). С помощью спирометрии и пульсоксиметрии оценивали вентиляционные нарушения при ХОБЛ и степень ДН [Остроумова, Кочетков, 2018]. По результатам ЭхоКГ диагностировали пороки сердца и уточняли наличие и тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 2016], которая была выявлена у всех постинфарктных больных.

Всем исследуемым рассчитывали неспецифический индекс коморбидности Charlson, определяющий тяжесть полиморбидной патологии [Оганов и др., 2019].

Применённые статистические методы включали в себя процедуры описательной статистики и непараметрической аналитической статистики. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программных пакетов Microsoft Excel, STATISTICA v.6.0 (русифицированная версия). Первоначально был определен характер распределения полученных данных по критерию Шапиро-Уилка. Так как абсолютное большинство показателей имели ненормальное распределение, то данные расчетов в исследовании были представлены с указанием медианы (Me) 25-ого (V25) и 75-ого персентилей (V75), а при анализе переменных применялись методы непараметрической статистики: для количественного сравнения двух независимых групп – критерий Манна-Уитни; для сравнения качественных данных двух и более независимых групп использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Значимость результатов выражалась в виде $p = 0, \dots$. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследуемые, кроме больных ХСН, имели следующие коморбидные патологии: пороки сердца – 10 (3,1 %) человек, нарушения углеводного обмена – 231 (72,2 %) человек, ХОБЛ – 94 (29,4 %) человек, ДН – 29 (9,1%) человек; и полиморбидные в повышении ЧСС патологии: анемии различной этиологии – 25 (7,8 %) человек, латентный дефицит железа – 12 (3,8 %) человек, заболевания щитовидной железы – 19 (5,9 %) человек, в том числе сопровождающиеся манифестным или субклиническим тиреотоксикозом – 5 (1,6 %) человек (это пациенты с функциональной автономией щитовидной железы на фоне йододефицита – 3 (0,9 %) человека, 1 (0,3%) человек с диффузным узловым зобом и 1 (0,3 %) человек с тиреотропиномой гипофиза), повышенная тревожность и депрессия различной степени выраженности были выявлены у 60 (18,8 %) человек и 13 (4,1 %) человек соответственно; табакокурение на момент исследования подтвердили 36 (11,3 %) пациентов; скрытую зависимость от алкоголя по опроснику «CAGE» выявили у 29 (9,1 %) пациентов.



Ко- и полиморбидные заболевания, не связанные с повышением ЧСС, также присутствовали у исследуемых пациентов: артериальная гипертензия – у 293 (91,6 %) человек, заболевания суставов – у 56 (17,5 %) человек, варикозная болезнь нижних конечностей – у 27 (8,4 %) человек, желчно-каменная болезнь – у 10 (3,1 %) человек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы – у 7 (2,2 %) человек, мочекаменная болезнь – у 6 (1,9 %) человек, кисты почек – у 2 (0,6 %) человек, подагра – у 4 (1,3 %) человек, злокачественные новообразования – у 4 (1,3 %) человек, псориаз – у 2 (0,6 %) человек. Клиническая характеристика больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, в зависимости от достижения целевой ЧСС, представлена в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

Клиническая характеристика больных стабильной ИБС в зависимости от достижения целевой ЧСС
The clinical characteristic of patients with stable CHD, depending on the achievement of the target HR

Показатели	ЧСС 60 и менее (n=141)	ЧСС более 60 (n=179)	p
возраст, лет, Me (V25;V75)	57(52;60)	58(54;61)	0,048¹
Пол: м/ж, n=(%)	116(82,3)/25(17,7)	139(77,7)/40(22,4)	0,30 ²
САД/ДАД, мм.рт.ст., Me (V25;V75)	110(105;120)/ 70(70;80)	110(100;120)/ 70(65;80)	0,14/ 0,04¹
ЧСС покоя в 1 мин., Me (V25;V75)	58(57;60)	67(64;70)	<0,000001¹
количество человек с ФК стенокардии I/ II/ III, n=(%)	40(28,4)/75(53,2)/26(18,4)	45(25,1)/101(56,4)/33(18,4)	0,52/0,56/ 0,88 ²
потребность в коротких нитратах, доз в неделю, Me (V25;V75)	1(0,5;2)	1(0,5;2)	0,75 ¹
количество человек с ЧКВ, n=(%)	54 (38,3)	59(33)	0,30 ²
количество человек с АКШ, n=(%)	18(12,8)	31(17,3)	0,26 ²
рост, см/ вес, кг/ ОТ, см/ ИМТ, кг/м ²	172(167;177)/ 88(79;97)/ 102(98;109)/ 29,3(27;32,2)	172(167;176)/ 86(76;96)/ 102(93;109)/ 29,1(26,2;32,9)	0,97/ 0,35/ 0,61/ 0,72 ¹
количество человек с АГ, n=(%)	130(92,2)	163(91,1)	0,72 ²
количество человек с эпизодами стенокардии, n=(%)	111(78,7)	145(81)	0,61 ²
количество человек с жалобами на сердцебиение, n=(%)	57(40,4)	137(76,5)	<0,001²
количество человек с жалобами на одышку, n=(%)	113(80,1)	151(84,4)	0,33 ²



Окончание таблицы 2

Показатели	ЧСС 60 и менее (n=141)	ЧСС более 60 (n=179)	p
количество человек с жалобами на отеки, n=(%)	21(14,9)	20(11,2)	0,50 ²
СКФ, мл/мин/1,73м ²	88(75,2;98)	86(72,6;97,8)	0,19
Количество человек со СКФ менее 60	3(2,1)	9(5,0)	0,29*
количество человек, принимающих БАБ: бисопролол/метопролол/карведилол/атенолол/бетаксолол, n=(%)	119(84,4)/14(9,8)/7(5)/1(0,7)/-	150(83,8)/23(12,9)/5(2,8)/-1(0,6)	0,89/0,42/ 0,31/0,26 /0,38 ²

Примечание: p¹- уровень значимости Mann-Whitne, p² – уровень значимости χ^2 (хи-квадрат), АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление.

В таблице 2 показано, что чаще других БАБ назначался бисопролол в обеих группах. Исследуемые группы достоверно различались по ДАД и ЧСС, меньшая медиана ДАД в группе с ЧСС > 60 уд. в 1 мин. связана с большей дозой БАБ и более агрессивной терапией в этой группе. По другим клиническим параметрам группы были сопоставимы (табл. 2) по следующим показателям: пол, тяжесть стенокардии (ФК, количество больных, имеющих приступы стенокардии, потребность в короткодействующих нитратах, количество человек, подвергшихся коронарным вмешательствам, доля которых в целом составила лишь 50,8 % (ЧКВ, АКШ, ЧКВ+АКШ)). Недостижение целевой ЧСС было связано с более старшим возрастом (табл. 2), что объясняется повышением активности СНС при увеличении возраста. Чтобы изучить влияние ко- и полиморбидных патологий на достижение целевой ЧСС при лечении БАБ, сравнили распространенность этих патологий в исследуемых группах (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Количество пациентов с ко- и полиморбидной в повышении ЧСС патологии в зависимости от достижения целевой ЧСС

The number of patients with co-and polymorbidity in the increasing HR pathology, depending on the achievement of the target HR

Показатели	ЧСС 60 и менее (n=141)	ЧСС более 60 (n=179)	p
количество человек с ХСН I/II/III, n=(%)	25(17,7)/115(81,6)/1(0,7)	34(19)/134(74,9)/11(6,2)	0,77/0,34/ 0,01²
количество человек с ФК ХСН I/II/III и более, n=(%)	22 (15,6)/ 97 (68,8)/ 22 (15,6)	21 (11,7)/ 110 (61,5)/ 48 (26,8)	0,31/ 0,17/ 0,02
БМХТ, метров	400(325;425)	385(290;420)	0,058 ¹
степень ожирения: норма/ избыточная масса тела/I/II/III, n=(%)	16(11,4)/69(48,9)/45(31,9)/10(7,1)/1(0,7)	27(15,1)/97(44,1)/48(26,8)/19(10,6)/6(3,4)	0,33/0,35/0,32/ 0,28/0,11 ²
количество человек с ХОБЛ I/II/III ст, n=(%)	32(22,7)/5 (3,6)/-	42(23,5)/14(7,8)/1(0,6)	0,87/0,11/ 0,38 ²



Окончание таблицы 3

Показатели	ЧСС 60 и менее (n=141)	ЧСС более 60 (n=179)	p
количество человек с ДН 1/2 и более, n=(%)	10(7,1)/2(1,4)	3(1,7)/15(8,4)	0,95/0,03 ²
количество человек с анемией / латентным дефицитом железа, n=(%)	6(4,3)/1(0,7)	19(10,6)/11(6,2)	0,04/0,02²
количество человек с нарушениями углеводного обмена, n=(%)	29(20,6)	60(33,5)	0,01²
количество человек с СД1/СД2/ПГТ/ НППГ, n=(%)	1(0,7)/13(9,2)/ 10(7,1)/5(3,6)	-/31(17,3)/ 27(15,1)/2(1,1)	-/0,03/0,03/ 0,14 ²
количество человек с заболеваниями щитовидной железы/тиреотоксикозом (манифестным и субклиническим) n=(%)	9(2,8)/ -	11(6,4)/ 5(2,8)	0,93/ 0,12 ²
количество курильщиков на момент исследования, n=(%)	7(4,9)	29(16,2)	0,002²
количество человек, отказавшихся от курения, n=(%)	76 (53,9)	83 (46,4)	0,18 ²
ИКЧ у курящих пациентов, Me (V25;V75)	240(120;360)	120(120;240)	0,40 ¹
Индекс коморбидности Charlson	3,48 (2,64;4,65)	6,86 (3,82;7,65)	p<0,0001¹

Примечание: p1 – уровень значимости Mann-Whitne, p2 – уровень значимости χ^2 (хи-квадрат), ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, 6МХТ – 6-минутной ходьбы тест, ОТ – объем талии, ХОБЛ-хроническая обструктивная болезнь легких, ДН – дыхательная недостаточность, СД1 – сахарный диабет 1 тип, СД2 – сахарный диабет 2 тип, ПГТ – повышенная гликемия натощак, НППГ – нарушенная пероральная толерантность к глюкозе, ИКЧ – индекс курящего человека.

Ко- и полиморбидная патология достоверно чаще встречалась у пациентов с ЧСС > 60 в 1 мин.: табакокурение (p=0,002); скрытое злоупотребление алкоголем (p=0,024); нарушения углеводного обмена (p=0,01); застойная сердечная недостаточностью (p=0,01) с функциональным классом 3 и более (p=0,02) и тенденцией (p=0,058) к меньшему пройденному расстоянию в тесте с 6-минутной ходьбой; анемии (p=0,04) и латентный дефицит железа (p=0,02); дыхательная недостаточность 2 и более степени (p=0,03); высокая ситуативная (p=0,01) и высокая личностная тревожность (p=0,007) (см. табл. 30). Выявленная ассоциация ЧСС > 60 в 1 минуту с большей частотой табакокурения не была связана с интенсивностью курения (индекс курящего человека) (табл. 3). Достоверных различий в изучаемых группах по количеству пациентов с манифестным и субклиническим тиреотоксикозом найдено не было, что, возможно, связано с небольшим количеством лиц женского пола в исследовании и более редкой встречаемостью данной патологии [Nyström et al., 2013]. Индекс общей коморбидности также был значимо выше в группе с ЧСС > 60 в 1 мин (табл. 3).

Структура ко- и полиморбидной патологии с повышением ЧСС в изучаемых группах была похожей. Самым часто встречающимся коморбидным заболеванием была ХСН, она присутствовала у всех 320 пациентов, что связано с постинфарктным ремоделированием миокарда в исследуемой популяции. Самыми частыми комбинациями ко- и поли-



морбидной патологии в повышении ЧСС в обеих группах были: ХСН и ХОБЛ, ХСН и нарушения углеводного обмена, ХСН и тревожность.

Однако количество пациентов с различными комбинациями ко- и полиморбидной патологии с повышением ЧСС также различалось в исследуемых группах, и в группе достигших целевой ЧСС их было достоверно меньше: количество человек с тремя патологиями – 18 (12,8 %) человек в 1 группе и 44 (24,6 %) человека во 2 группе, $p = 0,008$, с четырьмя и более – 2 (1,4 %) человека в 1 группе и 26 (14,5 %) человек во 2 группе, $p < 0,001$.

Для того чтобы выяснить зависимость тяжести вентиляционных нарушений при ХОБЛ и ДН от достижения целевой ЧСС на фоне терапии БАБ, сравнили показатели спирометрии в исследуемых группах. Достоверно меньше вентиляционных нарушений обнаружено у пациентов с ЧСС > 60 уд. в 1 мин.: в группе с ЧСС ≤ 60 – медиана ОФВ₁ составила 90 (80; 98) %, а медиана индекса Генслера – 92 (86; 100); в группе с ЧСС > 60 в 1 мин. – 89 (78; 96)% и 88 (80; 96) соответственно, при $p = 0,04$ и $p = 0,0006$. Это свидетельствует о более тяжелом течении ХОБЛ в группе с ЧСС > 60 уд. в 1 мин.

При сравнении лабораторных показателей, характеризующих эндокринную патологию (углеводный обмен, заболевания щитовидной железы), анемии, обмен железа, фильтрационную функцию почек, липидный обмен также были выявлены достоверные отличия (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Лабораторные показатели, характеризующие ко- и полиморбидную патологию в зависимости от достижения целевой ЧСС
The laboratory indicators characterizing co-and polymorbidity in the increasing HR pathology depending on the achievement of the target HR

Показатели	ЧСС 60 и менее (n=141)	ЧСС более 60 (n=179)	p – Mann-Whitney
ГПН, ммоль/л	5,5(5,02;5,83)	5,6(5,2;6,6)	0,009
ПТТГ, ммоль/л	6,8(6,4;7,1)	6,9(6,5;7,5)	0,06
НbA1c, %	5,8(5,4;6,0)	5,9(5,6;6,1)	0,001
Гемоглобин, г/л	144(136;150)	143(133;151)	0,35
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,2(11,3;17)	13,8(9,2;17)	0,23
ОЖСС, мкмоль/л	58,2(50,8;64,4)	59,1(52,4;69,2)	0,11
ТТГ, мкМЕ/мл	1,7(1,1;2,2)	1,9(1,2;2,3)	0,13
Т4, пмоль/л	15,6(13,6;17)	15,2(13,3;17,1)	0,87

Примечание: *p – χ^2 (хи-квадрат), ГПН – глюкозы плазмы натощак, ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе, НbA1c – гликированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТТГ – тиреотропный гормон, Т4 – свободный тироксин.

Достоверно более высокие лабораторные показатели гликемии ГПН и НbA1c и тенденция к более высоким значениям ПТТГ в группе с ЧСС > 60 уд. в 1 мин. (см. табл. 4) подтверждают высокую значимость нарушений углеводного обмена в достижении целевой ЧСС на фоне терапии БАБ. Количество пациентов с повышенной тревожностью было статистически значимо больше в группе с ЧСС > 60 (табл. 2), причем это были пациенты с повышением как ситуативной, так и личностной тревожности (табл. 5). Баллы шкалы ситуативной тревожности в этой группе также оказались достоверно выше. Однако достоверных различий по количеству человек с депрессией и баллам шкалы депрессии Цунга нами обнаружено не было (табл. 5), что возможно связано с малым количеством пациентов с депрессией.



Таблица 5
Table 5

Тревожность и депрессия у пациентов, достигших и не достигших целевой ЧСС
The anxiety and depression in patients who have reached and unreached the target HR

Показатели	ЧСС 60 и менее (n=141)	ЧСС более 60 (n=179)	p
ситуативная тревожность: низкая/умеренная /высокая, n=(%)	133(94,3)/5(3,6)/3(2,1)	140(78,2)/23(12,9)/16(8,9)	<0,001/0,004/0,01
личностная тревожность: низкая/умеренная /высокая, n=(%)	126(89,4)/5(3,6)/10(7,1)	135(75,4)/13(7,3)/31(17,3)	0,002/0,15/0,007
депрессия: нет/легкая/умеренная /тяжелая, n=(%)	138(97,9)/3(2,1)/-/-	169(94,4)/7(3,9)/3(1,7)/-	0,12/0,36/0,12/1,0
ситуативная тревожность, баллы, Me(V25;V75)	25(23;28)	26(23;30)	0,02
личностная тревожность, баллы, Me(V25;V75)	26(23;28)	26(23;32)	0,17
шкала депрессии Цунга, баллы, Me(V25;V75)	41(35;43)	40(35;43)	0,81

Таким образом, недостижение целевой ЧСС связано не только с возрастом, но и с наличием ко- и полиморбидной патологии: табакокурением, скрытым злоупотреблением алкоголем, нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом и предиабетом), застойной сердечной недостаточностью, функциональным классом ХСН III и более, анемиями и латентным дефицитом железа, а также с дыхательной недостаточностью 2 и более степени. Тяжесть коморбидной патологии также выше у пациентов с недостигнутой целевой ЧСС (больше индекс коморбидности Charlson и количество сочетаний различных ко- и полиморбидных в повышении ЧСС заболеваний).

Выводы

1. Целевая ЧСС покоя (55-60 в 1 минуту) достигнута у 44,1 % больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, на фоне подобранных оптимальных максимально-переносимых доз бета-адреноблокаторов, в то время как у 55,9 % пациентов целевая ЧСС не была достигнута, что связано с возрастом (0,048), курением (p = 0,002) и наличием коморбидной патологии (нарушения углеводного обмена (p = 0,01), застойная сердечная недостаточность (p = 0,01) с функциональным классом 3 и более (p = 0,02), анемии (p = 0,04) и латентный дефицит железа (p = 0,02), а также дыхательная недостаточность 2 и более степени (p = 0,03).

2. Тяжесть ко- и полиморбидной патологии сильнее у пациентов с недостигнутой целевой ЧСС (больше индекс коморбидности Charlson и количество сочетаний различных ко- и полиморбидных в повышении ЧСС заболеваний, p < 0,05).

Список литературы References

1. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. 2017. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический архив. 89 (1): 5-13.

Bojcov S.A., Deev A.D., Shal'nova S.A. 2017. Smernost' i faktory riska neinfekcionnyh zabojevanij v Rossii: osobennosti, dinamika, prognoz [Mortality and risk factors for non-communicable



diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis]. *Terapevticheskij arhiv*. 89 (1): 5-13. (in Russian)

2. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Дата введения 01.04.2006.

GOST R 52379-2005. Nadležashhaja klinicheskaja praktika. Data vvedeniija 01.04.2006. (in Russian)

3. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А. 2017. Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 19 (2): 16-21.

Demidova T.Ju., Drozdova I.N., Potehin N.P., Orlov F.A. 2017. Subklinicheskij tireotoksikoz i serdechno-sosudistaja sistema [Subclinical thyrotoxicosis and the cardiovascular system]. *Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 19 (2): 16-21. (in Russian)

4. Бойцов С. А., Ипатов П. В., Калинина А. М., Андреев Е. Ю., Сердюк С. Е., Колос И. П., Дудинская Е. Н., Творогова Т. В., Пулин А. А., Биличенко Т. Н., Шилов Е. М., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Амелина Е. Л. 2014. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М., 112. URL: <http://www.gnicpm.ru> (дата обращения: 12.02.2019).

Bojcov S. A., Ipatov P. V., Kalinina A. M., Andreenko E. Ju., Serdjuk S. E., Kolos I. P., Dudinskaja E. N., Tvorogova T. V., Pulin A. A., Bilichenko T. N., Shilov E. M., Bobkova I. N., Shvecov M. Ju., Amelina E. L. 2014. Dispansernoe nabljudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabojevanijami i pacientov s vysokim riskom ih razvitija [Dispensary observation of patients with chronic noninfectious diseases and patients with high risk of their development]. *Metodicheskie rekomendacii pod red. S.A. Bojцова i A.G. Chuchalina*. M., 112. URL: <http://www.gnicpm.ru> (data obrashhenija: 12.02.2019). (in Russian)

5. Долгушина Н.В., Грачев С. В., Воронов Д. А. 2016. Методология научных исследований в клинической медицине. М., ГЭОТАР-Медиа, 112.

Dolgushina N.V., Grachev S. V., Voronov D. A. 2016. Metodologija nauchnyh issledovanij v klinicheskoi medicine [Methodology of scientific research in clinical medicine]. M., GJeOTAR-Media, 112. (in Russian)

6. Елизарова И.О., Батищева Г.А., Щербак Е.И., Великий А.В. 2015. Дисфункция вегетативной регуляции у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Прикладные информационные аспекты медицины. 18 (1): 61-67.

Elizarova I.O., Batishheva G.A., Shherbakova E.I., Velikij A.V. 2015. Disfunkcija vegetativnoj reguljacji u pacientov s saharnym diabetom vtorogo tipa [Dysfunction of autonomic Regulation in patients with Diabetes mellitus tipe 2]. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 18 (1): 61-67. (in Russian)

7. Котова О.В., Акарачкова Е.С. 2018. Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и тревоги/депрессии у пожилых пациентов: как повысить эффективность лечения и качество жизни. *РМЖ*. 26 (1-2): 95-99.

Kotova O.V., Akarachkova E.S. 2018. Sochetanie serdechno-sosudistykh zabojevanij i trevogi/depressii u pozhilyh pacientov: kak povysit' jeffektivnost' lechenija i kachestvo zhizni [Combination of cardiovascular disease and anxiety / depression in elderly patients: how to improve treatment effectiveness and quality of life]. *RMZh*. 26 (1-2): 95-99. (in Russian)

8. Лукина Ю.В. 2005. Лекарственные препараты и курение. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 1 (1): 31-36.

Lukina Ju.V. 2005. Lekarstvennye preparaty i kurenje. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii [Drugs and Smoking. Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 1 (1): 31-36. (in Russian)

9. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. 2016. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 12 (1): 63-65.

Lukina Ju.V., Marceovich S.Ju., Kutishenko N.P. 2016. Shkala Moriski-Grina: pljusy i minusy universal'nogo testa, rabota nad oshibkami [The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes]. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 12 (1): 63-65. (in Russian)



10. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. 2017. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 61 (1): 134-140.

Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasjuk A.S. 2017. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po ozhireniju: koncepcija i perspektivy [National clinical Recommendations for Obesity: Concept and Prospects]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 61 (1): 134-140. (in Russian)

11. Недошивин А.О., Орлова О.В. 2014. Применение бета-адреноблокаторов на этапах сердечно-сосудистого континуума. Артериальная гипертензия. 20 (4): 249-254.

Nedoshivin A.O., Orlova O.V. 2014. Primenenie beta-adrenoblokatorov na jetapah serdechno-sosudistogo kontinuumu [Beta-blockers at different stages of cardiovascular continuum. Arterial Hypertension]. Arterial'naja gipertenzija. 20 (4): 249-254 (in Russian)

12. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. 2019. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 18 (1): 5-66.

Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshhcin V.L., Karateev A.E., Kotovskaja Ju.V., Lila A.M., Luk'janov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnjakov Ju.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shal'nova S.A. 2019. Komorbidnaja patologija v klinicheskoj praktike. Algoritmy diagnostiki i lechenija [Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 18 (1): 5-66. (in Russian)

13. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. 2018. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. 20 (1): 54-61.

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. 2018. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih i komorbidnye serdechno-sosudistye zabolevanija: vzgljad s pozicij rekomendacij [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum]. 20 (1): 54-61. (in Russian)

14. Рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 2016. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendacii_hronich_nedost_2016_OSSN.pdf (дата обращения: 22.02.2019).

Rekomendacii obshhestva specialistov po serdechnoj nedostatochnosti i Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (HSN). 2016. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendacii_hronich_nedost_2016_OSSN.pdf (data obrashhenija: 22.02.2019). (in Russian)

15. Румянцев А.Г., Масчан А.А. 2014. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом В12 URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/9212.pdf> (дата обращения: 23.04.2019).

Rumjancev A.G., Maschan A.A. 2014. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju anemii, obuslovennoj deficitom V12. [Federal clinical recommendations about diagnostics and treatment of the anemia caused by deficiency of B12]. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files/9212.pdf> (data obrashhenija: 23.04.2019). (in Russian)

16. Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. 2017. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. Российский кардиологический журнал. 151 (11): 22-26.

Samorodskaja I.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Starinskaja M.A. 2017. Analiz pokazatelej smertnosti ot infarkta miokarda v Rossijskoj Federacii v 2006 i 2015 godah [Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 151 (11): 22-26. (in Russian)

Самородская И.В., Бойцов С.А. 2017. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 146 (6): 139-145.



- Samorodskaja I.V., Wojcov S.A. 2017. Povtornyj infarkt miokarda: ocenka, riski, profilaktika [Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 146 (6): 139-145. (in Russian)
18. Сыродоев А.М., Гулин А.В., Симонов С.Н. 2015. Современные особенности течения острого инфаркта миокарда. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 20 (6): 1630-1633.
- Syrodov A.M., Gulin A.V., Simonov S.N. 2015. Sovremennye osobennosti techenija ostrogo infarkta miokarda [Modern features of a course of a sharp myocardial infarction]. Vestnik Tambovskogo universiteta. Serija: Estestvennye i tehnicheckie nauki. 20 (6): 1630-1633. (in Russian)
19. Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. 2015. Железодефицитная анемия и латентный дефицит железа в практике терапевта: диагностика и лечение. Амбулаторный прием. 1 (1): 6-9. 2015.
- Hovasova N.O., Larjushkina E.D. 2015. Zhelezodeficitnaja anemija i latentnyj deficit zheleza v praktike terapevta: diagnostika i lechenie [Iron deficiency anemia and latent deficiency of iron in practice of the therapist: diagnostics and treatment]. Ambulatornyj priem. 1 (1): 6-9. 2015. (in Russian)
20. Чутко Л.С. 2010. Тревожные расстройства в общеврачебной практике: руководство. СПб, ЭЛБИ-СПб, 192.
- Chutko L.S. 2010. Trevozhnye rasstrojstva v obshhevrachebnoj praktike: rukovodstvo [Disturbing frustration in all-medical practice: management]. SPb, JeLBI-SPb, 192 (in Russian)
21. Eriksson B., Lindberg A., Müllerova H., Rönmark E., Lundbäck B. 2013. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function--results from a population survey. Respir Med. 107 (1): 98-106.
22. Ewing J.A. 1984. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA. 252: 1905-1907.
23. Ferrari R., Camici P.G., Crea F., Danchin N., Fox K., Maggioni A.P., Manolis A.J., Marzilli M., Rosano G.M., Lopez-Sendon J.L. 2018. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol. 15 (2): 120-132.
24. Ferrari R., Fox K. 2016. Heart rate reduction in coronary artery disease and heart failure. Nat Rev Cardiol. 13 (8): 493-501.
25. Mahendra M., SK S., Desai N., Bs J., Pa M. 2018. Evaluation for airway obstruction in adult patients with stable ischemic heart disease. Indian Heart J. 70 (2): 266-271.
26. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden K., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Carlo D.M., Ferreira J.R., Bernard J.G., Gitt A.K., Hulot J-S., Nicolaus M., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F. Sabate M., Senior R., Taggart D.P. van der Wall E.E., Christiaan J.M. 2014. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 111 (7): 7-79.
27. Nyström H.F., Jansson S., Berg G. 2013. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. Clin Endocrinol (Oxf). 78 (5): 768-776.
28. Park C.S., Lee H.Y. 2017. Clinical utility of sympathetic blockade in cardiovascular disease management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 15 (4): 277-288.
29. Pipoli M.F., Corra A.U., Giannuzzi P., Adamopoulos S., Benzer W., Bjanason-Wehrens B., Cupples M., Dendale P., Doherty P., Gaita D., Höfer S., McGee H., Mendes M., Niebauer J., Pogossova N., Garcia-Porrero E., Rauch B., Schmid J.P. 2014. Secondary Prevention in the Clinical Management of Patients With Cardiovascular Diseases. Core Components, Standards and Outcome Measures for Referral and Delivery. Cardiology. European Journal of Preventive Cardiology. 21 (6):664-681.
30. Rydén L., J. Grant P., D. Anker S., Berne C., Cosentino F., Danchin N., Deaton C., Escaned J., Hammes H., Huikuri H., Marre M., Marx N., Mellbin L., Ostergren J., Patrono C., Seferovic P., Sousa Uva M., Taskinen M., Tendera M., Tuomilehto J., Valensi P., Luis Zamorano J. 2014. ESC Guidelines on Diabetes, pre-Diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Russian Journal of Cardiology. 19 (3):7-61
31. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 37 (42): 3232-3245.



32. Voss A., Schroeder R., Heitmann A., Peters A., Perz S. 2015. Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PloS One*. 10 (3). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378923/> (accessed 27 February 2019).

33. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. World Medical Association. 2001. *Bull World Health Organ*, 79 (4): 373-374.

34. Zung W.W. 1965. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 12:63-70.

Ссылка для цитирования статьи

Reference to article

Замахина О.В., Бунова С.С., Николаев Н.А., Усачева Е.В., Нелидова А.В., Живилова Л.А. 2019. Полиморбидность и эффективность лечения бета-адреноблокаторами стабильной ИБС в постинфарктном периоде. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 42 (2): 180-193. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-2-180-193

Zamakhina O.V., Bunova S.S., Nikolayev N.A., Usacheva E.V., Nelidova A.V., Zhivilova L.A. 2019. The polymorbidity and the efficiency of stable CHD beta-blockers treatment in the post-infarction period. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series*. 42 (2): 180-193 (in Russian). DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-2-180-193