

Сибирский государственный медицинский университет

Кафедра госпитальной терапии

Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В.

**Сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца:
факты, предположения и спекуляции**

Учебное пособие

Томск – 2002

Сибирский государственный медицинский университет
Кафедра госпитальной терапии

"Утверждаю"

Проректор по учебной работе
СГМУ, председатель ЦМС,
профессор А.И. Венгеровский

_____ 2002 г.

В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, О.В. Калюжин

**Сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью
сердца: факты, предположения и спекуляции**
Учебное пособие

Томск – 2002

УДК:

ББК:

Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: факты, предположения и спекуляции: Учебное пособие. – Томск, 2002. – 54 с.

В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, О.В. Калюжин

Учебное пособие посвящено одной из важнейших проблем клинической кардиологии – сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. В работе обобщены фундаментальные и новейшие данные литературы, касающиеся клинической патофизиологии ишемической дисфункции сердца. При этом логичная и последовательная композиция издания способствует доступности изложения порой сложного материала. Обсуждается эволюция представлений о патофизиологии сердечной недостаточности, и представлена современная концепция патогенеза. Особое внимание уделено постинфарктному ремоделированию левого желудочка и его связи с развитием систолической и диастолической дисфункций и нарушениями ритма сердца. Лаконично, но достаточно содержательно отражена роль дисфункции эндотелия артерий в развитии и клинической манифестации сердечной недостаточности. Отдельный раздел пособия посвящен качеству жизни больных с ишемической дисфункцией сердца. В заключительном разделе работы представлены основы реабилитации (в частности, ее медицинский аспект) больных, перенесших инфаркт миокарда, отягощенный сердечной недостаточностью, с позиции положений "доказательной медицины". Несомненным достоинством учебного пособия является обширный библиографический указатель.

Знакомство с пособием будет полезным для преподавателей ВУЗов, врачей, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов.

Составители:

Калюжин В.В. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Сибирского медицинского университета, г. Томск

Тепляков А.Т. – д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечной недостаточности НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

Калюжин О.В. – д.м.н., НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва

Основной спектр ишемической дисфункции сердца

В настоящее время СН является одной из главных проблем здравоохранения развитых стран [1-3]. Известно, что в этиологической структуре этого синдрома доминирует ИБС [2,4]. В связи с этим следует отметить, что снижение смертности от острых коронарных катастроф, достигнутое во многих странах, не сопровождалось пропорциональным понижением общей смертности. Эпидемиологические данные, полученные в США и в Европе, указывают на быстрое увеличение роли СН как причины смерти, поскольку другие проявления и осложнения ИБС у значительной части больных успешно устраняются [5, 6]. При этом ожидается, что СН как осложнение ИБС станет важной, возможно, преобладающей причиной инвалидизации населения. Если вспомнить о том, что 5-летняя смертность, ассоциируемая с застойной СН, сравнима с таковой при некоторых наиболее злокачественных формах рака [7], то легко объясняется возрастание потребности в фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на разработку вопросов патогенеза, лечения и профилактики ишемической дисфункции сердца, лежащей в основе СН.

По мнению Е.И. Чазова [8], необходимость выделения вариантов СН в зависимости от механизмов, определяющих развитие дисфункции сердца, диктуется не теоретическими выкладками и амбициями тех или иных ученых или отдельных клинических школ и даже не желанием объединить больных по характеру и степени патологических изменений, а стремлением построить наиболее эффективную дифференцированную терапию и определить прогноз заболевания.

Ишемия (от греч. "ischo" – задерживать + "haema" – кровь) миокарда – состояние, при котором кровотоков в сердечной мышце становится недостаточным для поддержания скорости окислительных процессов в кардиомиоцитах и возникает переход внутриклеточного дыхания с аэробной формы на анаэробную [9]. Парадокс обсуждаемого вопроса состоит в том, что, несмотря на очевидную простоту для постижения буквального значения термина "ишемия" и кажущееся отсутствие повода для спекуляций, среди кардиологов нет единого понимания этого состояния. Достаточно указать, что при попытке дать объяснение понятию "ишемия" в ответ на запрос, обращенный к ведущим кардиологам мира, поступило множество различных вариантов, содержащих от 3 до 403 слов [10]. Объяснение этому, по-видимому, кроется в том, что при всей простоте патогенетических положений, заложенных в дефиниции, последствия ишемии удивительно разнообразны и имеют большие различия, лежащие в основе их патофизиологии. Не случайно L.H. Оrie образно назвал спектр ишемической дисфункции сердца "вечно расширяемым" [11].

Наиболее достоверным и ранним признаком ишемии миокарда при-

знано считать развитие региональной дисфункции миокарда желудочка [12-15]. Но влияние ишемии на сократительную функцию миокарда настолько неодинаково у различных пациентов, что практически невозможно встретить два идентичных случая (по мнению L.H. Оrie [11], также как одинаковые отпечатки пальцев) [16]. Зависит это от варианта поражения коронарных артерий (тяжесть и длительность ишемии), реперфузии (время и полнота восстановления кровотока) и реакции миокарда, который, по-видимому, имеет значительную гибкость в этом ответе [11]. Простое утверждение, что сердечная мышца сокращается менее эффективно в случае ограничения кровотока, дает неверное представление о сложном комплексе сердечно-сосудистых и биохимических реакций, происходящих при ишемической дисфункции [16]. Результаты интенсивно проводимых в течение последних лет научных исследований значительно расширили наши знания об этом крайне неоднородном состоянии.

Ишемическая дисфункция сердца может быть острой и хронической. Наиболее известным примером **острой ишемической дисфункции** является локальное нарушение сократимости ЛЖ у больных с различными вариантами стенокардии (как болевыми, так и безболевыми), а также у пациентов с развивающимся инфарктом миокарда и последующей ранней реперфузией. При этом дисфункция бывает транзиторной, продолжительностью всего несколько минут или часов [11]. Если сегментарные нарушения сократимости ЛЖ в этом случае приводят к его выраженной глобальной диастолической или систолической дисфункции, то возникают клинические проявления СН (как известно, последняя нередко является эквивалентом ангинозного состояния). Выступая на заседании круглого стола "Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению" Московского городского научного кардиологического общества, В.И. Капелько отметил, что процесс сокращения миокарда тесно сопряжен с энергетическим обменом [13]. При этом было выделено четыре основных метаболических последствия ишемии, приводящих к контрактальной дисфункции миокарда, а именно: накопление ионов водорода, избыток фосфата, а также увеличенный выход аденозина и ионов калия из клеток. Вопросы диагностики, лечения и профилактики острой ишемической дисфункции ЛЖ, а точнее – состояний, при которых она наблюдается, хорошо изучены и представлены в соответствующих разделах современных руководств по кардиологии.

При более выраженной и продолжительной ишемии миокарда возникают необратимые процессы лизиса клеточных структур в контрактурных кардиомиоцитах, завершающиеся инфарктированием с последующим рубцеванием. В этом случае развивается **хроническая дисфункция ЛЖ**, как правило, ассоциированная с синдромом СН, представляющим собой прогрессирующее состояние, которое сопровождается дальнейшим повреж-

дением сердечной мышцы, обусловленным повышенной постнагрузкой, задержкой жидкости и ремоделированием [17].

До настоящего времени тяжелая персистирующая левожелудочковая дисфункция у пациентов с ИБС рассматривалась в качестве синонимов ИМ и необратимого повреждения. Эта концепция базировалась на всеобщей уверенности в том, что нормальные, жизнеспособные кардиомиоциты не могут не сокращаться [18]. Однако впечатляющие достижения в изучении патофизиологии ишемии миокарда внесли существенные изменения в доминирующую концепцию и привели к осознанию того, что хроническая дисфункция желудочков, проявляющаяся асинергией сократимости миокарда, не обязательно ассоциирована с постоянным или необратимым повреждением клеток миокарда [17, 18]. Было установлено, что различные варианты окклюзии коронарной артерии, в принципе, могут привести к пяти возможным состояниям: отсутствию выраженных изменений в структуре и функции миокарда, ишемии миокарда (острая ишемическая дисфункция), состоянию "оглушенности миокарда", гибернации миокарда и ИМ [19]. Следует привести еще три термина, применяющихся для обозначения состояний, имеющих непосредственное отношение к проблеме ишемической дисфункции сердца, расширяющие привычный тезаурус кардиологов – прекондиционирование (новый феномен адаптации к ишемии), ишемическая кардиомиопатия и "поврежденный" ("maimed") миокард.

Результатом плодотворных экспериментальных исследований, проводимых G.R. Heudrickx с соавт. [20], стало описание замедленного (более 3-х часов) восстановления механических свойств миокарда после острой (5 минут) локальной ишемии. Затем E.V. Braunwald и R.A. Kloner [21] ввели термин "**оглушенный миокард**", для обозначения задержки в восстановлении сократительной функции миокарда, подвергшегося короткой (до 10-15 минут) ишемии с последующей реперфузией (функциональная активность миокардиоцитов восстанавливалась только через несколько часов и даже дней). Ключевыми элементами оглушенного миокарда является полное или выраженное снижение коронарного кровотока, восстановимость коронарного кровотока и ограниченный период (обратимость) последующей дисфункции ЛЖ [16, 22]. Также важным критерием этого состояния является несоответствие между коронарным кровотоком и функцией миокарда: нормальный или почти нормальный кровоток, но аномальная функция [16-18]. Это принципиально отличает оглушение от других форм дисфункции миокарда, таких как ишемия и гибернация, при которых нарушение функции миокарда, как правило, соответствует степени снижения коронарного кровотока.

"Сценарий" миокардиальной оглушенности хорошо воспроизводим в экспериментальных условиях и может служить моделью жизнеспособного

миокарда [22]. Многие протоколы исследования реакции миокарда на ишемию и реперфузию позволяют наблюдать оглушение миокарда [23]: 1) оглушение после однократного, полностью обратимого эпизода региональной ишемии *in vivo*; 2) оглушение после повторяющихся, полностью обратимых эпизодов региональной ишемии *in vivo*; 3) оглушение после частично обратимых эпизодов региональной ишемии *in vivo* (субэндокардиальный инфаркт); 4) оглушение после глобальной ишемии *in vitro*; 5) оглушение после глобальной ишемии *in vivo*; 6) оглушение после индуцированной нагрузкой ишемии ("high-flow" ишемия). При этом изменения, происходящие в оглушенном миокарде, можно суммировать следующим образом [14]: нормальный внешний вид при электронной микроскопии, нормальный Ca^{2+} -поток, сниженный контрактильный ответ на Ca^{2+} , гиперпродукция кальцийсвязывающих белков, перемещение ферментативных систем.

Дисфункция ЛЖ, вызванная оглушенным миокардом, в клинических условиях встречается после приступа ангиоспастической стенокардии, у больных с нестабильной стенокардией, при применении тромболитических препаратов в остром периоде ИМ с ранней реперфузией, окклюзии коронарной артерии баллончиком при выполнении коронарной ангиопластики, при ишемии, вызванной физической нагрузкой, а также после открытой операции на сердце с остановкой сердца и трансплантации сердца [16, 18, 22].

В соответствии с формальной логикой, возобновление кровотока в ранее ишемизированном (но жизнеспособном) участке сердца и тенденция к восстановлению в нем уровня макроэргических соединений должны были бы приводить к быстрой нормализации показателей контрактильного процесса [24]. Патофизиологические механизмы постишемической дисфункции миокарда все еще до конца не известны. В настоящее время обсуждается несколько гипотез, касающихся клеточных и молекулярных механизмов оглушения, среди которых две являются основными: 1) образование свободных радикалов (свободнорадикальная гипотеза); 2) транзиторная перегрузка кардиомиоцитов ионизированным кальцием (кальциевая гипотеза) [14, 16, 22, 23, 25]. При этом свободнорадикальный и кальциевый механизмы не являются взаимоисключающими и между ними существуют тесные патогенетические связи. В конечном итоге ишемия приводит к снижению чувствительности миофибрилл к кальцию. Недавно были получены данные, указывающие на то, что преходящая перегрузка может активировать целый ряд ферментов, приводя к селективному протеолизу миофибрилл [23], и замедление восстановления сократительной способности миокарда объясняется временем, необходимым для постепенной репарации поврежденных протеинов. Однако Y. Chandrashekar с соавт. [26] приводят результаты экспериментальных исследований, которые свиде-

тельствуют о ведущей роли изменений экстрацеллюлярного матрикса (а не поражения кардиомиоцитов!) в генезе контрактальной недостаточности миокарда при его оглушении. Это хорошо согласуется с более ранними исследованиями [27] и указывает на необходимость дальнейшего изучения патогенеза этой еще не в полной мере понятой формы ишемической дисфункции сердца.

Для диагностики оглушения миокарда у больного с ИБС необходимо доказать: 1) что нарушения сократительной способности обратимы с течением времени; 2) что в миокарде, функция которого нарушена, кровоток нормален или близок к нормальному [18]. Это подразумевает точное определение сегментарной функции миокарда и кровотока. Чтобы удовлетворить первому условию, врач должен подождать достаточное время (от нескольких часов до нескольких дней). Это, в свою очередь, позволяет в целом считать диагностику оглушенного миокарда ретроспективной [17]. К сожалению, степень разрешения используемых для этой цели доступных методов (контрастная вентрикулография, радионуклидная ангиография, ЭхоКГ, позитронно-эмиссионная томография и др.) несравнима с данными, полученными на животных с помощью сонометрии и применения радиоактивных микросфер [18].

Как правило, оглушение миокарда - субъективно хорошо переносимое состояние. Это, в основном, обусловлено тем, что в миокарде уже восстановлен кровоток. Однако было бы ошибкой считать, что оглушение абсолютно безопасно и не является решающим моментом, определяющим выбор лечения больного. Так, при некоторых ситуациях, характеризующихся повышенным риском, оглушение может оказаться опасным. В клинической практике оглушение становится опасным, если выраженная и распространенная дисфункция ЛЖ ассоциируется с синдромом низкого сердечного выброса [17].

Наиболее перспективным профилактическим направлением, ограничивающим негативные последствия оглушения миокарда в ситуациях, характеризующихся высоким риском, является уменьшение длительности ишемии (например, раннее применение тромболитических препаратов) [28]. В эксперименте оглушение удается предотвратить с помощью антиоксидантов, АК, ИАПФ. При этом эффективность фармакотерапии выше, если она предшествует возникновению ишемической дисфункции [17, 28]. В клинических условиях это может быть реализовано через вторичную медикаментозную профилактику ИБС. Однако в настоящее время данные контролируемых клинических исследований оценки эффективности этих видов лечения отсутствуют.

Для обозначения крайне выраженной "оглушенности" миокарда, при которой восстановление сократительной функции ЛЖ происходит с большой задержкой по времени, используют термин **"поврежденный"**

("maimed") миокард [29].

В случае длительной гипоперфузии миокарда может развиваться другая форма ишемической дисфункции сердца, названная **гибернацией** [30]. Этот термин (от лат. "hibernatio" – зимняя спячка) был заимствован из зоологии для отражения адаптационного процесса продолжительной депрессии сократительной функции миокарда в ответ на хроническое снижение миокардиального кровотока. При этом контрактильная функция гипоперфузируемых сегментов миокарда снижается до такой степени, что достигается равновесие между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью [21, 22, 28, 31, 32]. Если снабжение миокарда изменится в благоприятную сторону за счет улучшения кровотока при реперфузии и/или за счет сокращения потребности в кислороде, то такая дисфункция может быть частично или полностью устранена [32, 33]. В одних случаях контрактильная способность ЛЖ восстанавливается быстро (например, сразу после реваскуляризации), а в других – спустя длительное время (вплоть до 1 года). В зависимости от скорости восстановления сократительной функции жизнеспособных участков миокарда предлагают выделять острую, подострую и хроническую гибернацию миокарда [34, 35].

Таким образом, предполагается, что гибернация: 1) представляет собой хроническое обратимое нарушение, при котором возобновление сократительной функции миокарда происходит при восстановлении коронарного кровотока (в случае ИБС) и/или в случае снижения потребности миокарда в кислороде (при хронической перегрузке ЛЖ); 2) характерна для жизнеспособного миокарда, обладающего остаточной сократимостью и коронарным резервом, который необходимо отличать от ткани, необратимо поврежденной в результате ИМ; 3) характеризуется умеренным снижением коронарного кровотока. Иными словами, патогенетической сущностью этого состояния является соответствие между сниженной функцией и сниженным кровотоком [17, 18, 31].

Хотя большинство авторов считают, что дисфункция миокарда, в основе которой лежит гибернация, обратима, в зонах "спящего" миокарда имеется ряд морфологических изменений, которые дают основание усомниться в том, что это стабильное и полностью обратимое состояние [22]. При электронной микроскопии обнаруживаются утрата части сократительных белков, миофиламентов, возникновение клеточной секвестрации, уменьшение размеров митохондрий и других клеточных органелл, увеличение степени внеклеточного фиброза, увеличение количества фибробластов и макрофагов. Кроме того, в результате фенотипической трансформации сердечная мышца приобретает признаки "эмбриональной" ткани. Это, а также, возможно, активация апоптоза, лежит в основе прогрессирующей систолической и диастолической дисфункции у больных с гибер-

нирующим миокардом [16, 35-37].

Первоначально под гибернирующим подразумевался миокард у больных с выраженным стенозирующим коронарным атеросклерозом. В последующих исследованиях было показано, что во многих случаях миокардиальная перфузия в покое может быть нормальной [28, 38]. В таком случае имеется снижение коронарного резерва, когда рецидивирующая ишемия, приводящая к повторным эпизодам "оглушенности" миокарда, со временем вызывает развитие хронической сократительной дисфункции [39]. Таким образом, в настоящее время существует две гипотезы развития гибернации миокарда.

Гибернирующий миокард может выявляться при следующих состояниях: стабильной или нестабильной стенокардии, безболевой ишемии миокарда и ишемической кардиомиопатии [16, 18, 22]. Типичный сценарий, по которому развивается состояние "спящего" миокарда, возникает в клинической ситуации нетрансмурального ИМ или при окклюзии крупной КА в случае хорошо развитых коллатералей [28, 40].

Тонкие молекулярные механизмы, ответственные за хроническую депрессию контрактильной функции гибернирующего миокарда, окончательно не установлены [17]. По-видимому, жизнеспособность кардиомиоцитов сохраняется благодаря механизмам регулирования их метаболической активности. В биохимическом отношении "спящий" миокард – это гипометаболическое состояние для сохранения энергии [22].

Выявление гибернирующего миокарда имеет важное клиническое значение по нескольким причинам [16]. Во-первых, более 10% пациентов, подлежащих трансплантации сердца из-за тяжелой дисфункции ЛЖ, имеют гибернирующий миокард. Во-вторых, обусловленная гибернацией локальная и глобальная дисфункция ЛЖ может быть устранена после реваскуляризации, а это сопряжено с улучшением выживаемости больных. Иногда наличие участков гибернации миокарда у больных с СН IV ФК позволяет с успехом приводить им не пересадку сердца, а более простое в техническом плане хирургическое вмешательство по восстановлению коронарного кровотока [34].

Возможно, создается ложное впечатление того, что наступающее после реваскуляризации улучшение систолической функции тех сегментов миокарда, где она была нарушена, можно было бы рассматривать в качестве "золотого стандарта" диагностики гибернирующего миокарда [17]. Однако такого рода запоздалого ретроспективного критерия явно недостаточно, так как точная своевременная диагностика гибернации у больных, страдающих потенциально обратимой формой дисфункции ЛЖ, необходима с целью выявления идеальных кандидатов для проведения процедур реваскуляризации ишемизированного миокарда. К современным методам диагностики жизнеспособного миокарда относят: позитронно-

эмиссионную томографию с помощью ^{18}F -флюородезоксиглюкозы, ^{11}C -ацетата (оценивают метаболическую активность) и ^{13}N -аммония (оценивают перфузию миокарда); перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{201}Tl или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI; стресс-эхокардиографию; контрастную ЭхоКГ; магнитно-резонансную томографию [12, 40-45].

Хотя имеются данные, что нитраты, β -адреноблокаторы, АК и предуктал могут улучшать функциональное состояние ЛЖ при гибернации, все же единственным радикальным методом лечения "спящего" миокарда остается реваскуляризация ишемизированных сегментов сердца (эндоваскулярная или операционная) [21, 22, 32, 46].

По мнению P. Chareonthaitawee с соавт. [47], если больному с гибернирующим миокардом своевременно не выполнить реваскуляризацию, то это приведет к развитию ишемической кардиомиопатии. Строго говоря, использование термина "кардиомиопатия" в данной ситуации не совсем оправдано, поскольку определение "ишемическая" четко обозначает этиологию процесса [48]. Тем не менее, соответствующая рубрика (I25.5) в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр), дает полное право на применение термина "ишемическая кардиомиопатия" [10]. Ишемическая кардиомиопатия характеризуется увеличением всех камер сердца, часто с неравномерным утолщением его стенок, с явлением диффузного и очагового заместительного кардиосклероза, развивающегося на фоне атеросклеротического поражения КА, но не вследствие формирования желудочковых аневризм, органической патологии клапанного аппарата или наличия патологических соустьев [48]. При этом основным клиническим проявлением данного состояния является манифестирующая СН. Так, по данным С.В. Гуреева [49], хроническая СН развивается до уровня III-IV ФК у больных с ишемической кардиомиопатией в среднем за полгода. Следовательно, эти пациенты составляют группу высокого риска и требуют активного лечения, в идеальном варианте – хирургического.

Благодаря **феномену адаптации к прерывистой ишемии** ("preconditioning") повышается устойчивость миокарда к длительной ишемии и реперфузионным воздействиям [50]. Этот вариант эндогенной протекции с ранней ("классической") и замедленной ("второе окно") адаптацией, проявление которого хорошо смоделировано в экспериментальных исследованиях, имеет место в реальной жизни и клинической практике [51, 52]. Так известно, что эпизоды прерывистой ишемии (например, при нестабильной стенокардии), предшествующие острому ИМ, как правило, ассоциируются с менее тяжелым течением этого заболевания [18, 25, 52]. Это послужило поводом для знаменитого призыва M. Cohen и J. Downey: "Поместить preconditioning в пузырек как лекарство" [53]. Предполагается, что данный феномен метаболической адаптации каким-то образом (по-

видимому, через активацию A_1 аденозиновых и опиоидных рецепторов) связан с изменением активности АТФ-зависимых калиевых каналов кардиомиоцитов, и ведется работа по созданию лекарственных средств, селективно модулирующих работу калиевых каналов в миокарде, но не влияющих на перенос ионов в периферических сосудах или поджелудочной железе [34].

В то же время в литературе имеются сведения о том, что повторные эпизоды кратковременной ишемии вызывают прогрессирующую депрессию контрактильной функции ЛЖ [54, 55]. Механизмы этих эффектов феномена адаптации к ишемии остаются невыясненными. L.H. Opie [11] полагает, что клеточные механизмы приводят от "репетиционной" ишемии к гипертрофии ЛЖ, интерстициальному фиброзу и, как следствие, к клинически выраженной ишемической дисфункции сердца.

Следует отметить, что все состояния, входящие в понятие "ишемическая дисфункция ЛЖ", могут сочетаться у одного больного, усложняя и без того достаточно запутанную клиническую картину ИБС. Так, у больных, перенесших ИМ, картина заболевания нередко характеризуется сочетанием 9-10 патофизиологических состояний, связанных с ишемией миокарда [34].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований, а также имеющиеся клинические данные свидетельствуют о широком спектре ишемической дисфункции ЛЖ, а последняя является одним из основных предикторов развития застойной СН и может использоваться для стратификации больных по степени риска и построения наиболее эффективной научно обоснованной дифференцированной тактики ведения больных ИБС на этапах реабилитации.

Эволюция взглядов и современная концепция патогенеза сердечной недостаточности

Патофизиология хронической СН является сложным многофакторным процессом, представляющим собой сочетание проявлений первичных патологических влияний и целого комплекса компенсаторных механизмов. Несмотря на то, что клиническая диагностика синдрома СН не вызывает больших трудностей, тонкие патофизиологические и биохимические сдвиги, происходящие при этом, значительно труднее поддаются изучению [56]. Тем не менее, результаты интенсивно проводимых в течение последних десятилетий экспериментальных и клинических научных исследований различных форм СН с применением современных диагностических методик привели к тому, что в сознании врачей произошли существенные изменения, касающиеся представлений о ее патофизиологии. В этом отношении показательна эволюция взглядов на патогенез СН.

Согласно первым концептуальным моделям (**кардиальной и кардио-**

ренальной) патогенеза, основная роль в формировании СН принадлежала снижению сократительной способности сердца, а также ретенции электролитов и воды в организме [57-59]. Широкое применение этой концепции повлекло за собой активное использование в клинической практике сердечных гликозидов, а затем и диуретиков для лечения застойного синдрома [30, 104].

В середине 70-х годов прошлого века наиболее популярной была **кардиоциркуляторная модель** [58-60]. С гемодинамической точки зрения сочетание снижения насосной функции миокарда и нарушений периферического кровообращения, ассоциированных с изменением пред- и посленагрузочных характеристик, является непосредственной причиной манифестации СН [58]. Согласно этой теории, в практику лечения хронической СН были введены препараты, влияющие как на центральную, так и на периферическую гемодинамику [60]. Однако многочисленные клинические исследования привели к разочарованию в инотропных стимуляторах (симпатомиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы) и далеко неоднозначной оценке эффективности и безопасности вазодилататоров при дисфункции ЛЖ [58, 60]. Стало очевидно, что прогрессирование СН не столь тесно связано с состоянием насосной функции сердца, как полагали ранее.

80-е – начало 90-х годов охарактеризовались созданием **нейрогормональной теории** патогенеза хронической СН [58-60]. В настоящее время нейрогуморальная модель достаточно широко признана и подтверждена результатами многочисленных исследований, в которых продемонстрировано увеличение выживаемости больных с СН в результате нейрогуморальной разгрузки сердца с помощью ИАПФ [58, 60-63]. Успехи в применении ИАПФ стимулировали поиск других нейрогуморальных модуляторов для лечения больных с СН [60], в частности, активно изучается возможность применения неопептидных антагонистов рецепторов к ангиотензину II 1-го субтипа [64, 65]. Несомненно, что появление новых групп фармакологических препаратов для лечения НК тесно связано с успехами патофизиологии и биохимии в изучении роли нейрогуморальных сдвигов в патогенезе и саногенезе СН [58]. Перечень нейроэндокринных систем, активированных при СН, является в настоящее время достаточно обширным. Среди наиболее изученных регуляторных систем, имеющих отношение к нейрогуморальной концепции патогенеза СН, следует назвать ренин-ангиотензиновую, альдостероновую, симпатико-адреналовую, эндотелиновую, калликреин-кининовую, натрийуретическую, вазопрессиновую, адреномедуллиновую, нейроэндопептидазную. Понятно, что данные, касающиеся новых групп медиаторов, которые активизированы при СН, представляют интерес не только с точки зрения патофизиологии, но имеют большое значение в совершенствовании терапии заболевания.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения целесообразность

использования ИАПФ, ставших, по образному выражению E. Braunwald, "краеугольным камнем в лечении сердечной недостаточности" [66]. Однако ни в качестве средств монотерапии, ни в комбинации с традиционной терапией они не позволяют решить все проблемы фармакотерапии застойной СН [67]. Это интерпретировалось в ключе невозможности достижения полной нейрогуморальной блокады [58, 68] и стимулировало целенаправленный поиск причин прогрессирования дисфункции ЛЖ.

Создание теории "**кардиомиопатии перегрузки**", объяснявшей особое состояние кардиомиоцитов при хронической СН, заставило пересмотреть казавшиеся незыблемыми правила [60]. Согласно этой теории, формирование морфофункционального механизма адаптивного реагирования сердца на утрату части жизнеспособных кардиомиоцитов (например, после ИМ) имеет свою "цену". В конечном счете, несовершенство гемодинамических и нейрогуморальных механизмов компенсации нарушенной функции приводит к состоянию "**кардиомиопатии потребления**", которое характеризуется гипоксией гипертрофированных и электрически нестабильных кардиомиоцитов, перегруженных кальцием. При этом активно сокращающихся мышечных клеток остается все меньше (отчасти за счет гибернации, отчасти из-за апоптоза или некроза) и СН прогрессирует. Оказалось, что инотропная стимуляция сердца способна в этих условиях окончательно подорвать контрактильный резерв миокарда и, наоборот, препараты с отрицательным инотропным эффектом способны защитить миокард. Таким образом, было идеологически обосновано применение β -адреноблокаторов при НК и, по мнению В.Ю. Мареева (1998), "время назначения β -адреноблокаторов декомпенсированным больным уже наступило" [60].

На этом работа по детализации патогенетических механизмов СН не прекратилась. В частности, недавно была предложена новая концепция прогрессирования СН, в основе которой лежит представление об **иммунной активации и системном воспалении** как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [58, 69, 70]. Согласно этой концепции, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при тяжелых нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин - 1α , интерлейкин - 1β и др.), определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ [58, 71, 72]. Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании СН, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза, который рассматривают в качестве фундаментального механизма, ведущего к необратимому нарушению сократительной способности миокарда при застойной СН [58, 67, 74-76]. В настоящее время известны четыре основные характеристики апоптоза:

уменьшение объема апоптотирующей клетки; конденсация и фрагментация хроматина на ранних стадиях апоптоза с формированием так называемых апоптотических телец; изменение мембраны апоптотирующей клетки, приводящее к распознаванию ее фагоцитами; сопряженность апоптоза с активным белковым синтезом [77, 78]. Понимание иммунопатологии застойной СН может иметь существенное значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии (в частности, с применением ингибиторов синтеза или активности ФНО- α), а также расшифровки механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов [73, 79].

Благодаря успешному развитию методов молекулярной биологии, ускоривших исследования в области генетики, в последние годы появились работы, посвященные оценке вклада **генетических факторов** в развитие НК. Этому способствовало создание концепции "фенотипической модуляции", базирующейся на результатах фундаментальных исследований в области генетики и клеточной биологии [80]. Фенотипическая модуляция означает способность клеток изменять свой фенотип и, соответственно, функцию в пределах одной и той же ткани.

По мнению С.Н. Терещенко с соавт. [81], контрактильную функцию кардиомиоцитов можно разделить на 2 категории: 1) внутреннюю, которая отвечает за сокращение и расслабление сердца и не зависит от внешних факторов (нейромедиаторы, гормоны); 2) модулируемую, определяющую способность миокарда изменять свою функцию под воздействием внешних стимулов (нейромедиаторы, цитокины и др.). При этом при СН имеют место изменения в экспрессии генов, отвечающих за обе вышеперечисленные функции миокарда (например, патология сократительных белков, изменение плотности β -адренергических рецепторов). Основные механизмы, ответственные за изменение фенотипа миокарда, связывают с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента, патологией гена дистрофина и мутацией гена актина [81-83].

Раскрытие роли генетических факторов в формировании и прогрессировании СН оказывает значительное влияние на понимание ее патофизиологии. Кроме того, генетические исследования, доступные в настоящее время, открывают возможность прогнозировать течение СН и оценивать перспективы лечения [81].

Современная концепция патогенеза СН аккумулирует в себе все перечисленные выше теории на основе их взаимодополнения, так как не приходится рассчитывать на то, что с помощью одной, казалось бы, вполне логичной концепции патогенеза можно объяснить все нарушения у больного с СН и, тем более, решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования НК [68].

Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: связь с развитием систолической и диастолической дисфункций и нарушениями ритма сердца

Утрата части жизнеспособных кардиомиоцитов вследствие ИМ сопровождается комплексом компенсаторных структурных изменений, включающих как в пораженных, так и в неповрежденных участках миокарда, которые в условиях дефицита энергетических и структурно-пластических ресурсов представляют различную целесообразность [84]. Эти изменения в структуре и геометрии камер сердца часто предшествуют клинической манифестации СН, усугубляя систолическую и диастолическую ишемическую дисфункции ЛЖ.

Активное изучение клинических аспектов описанных изменений ЛЖ в постинфарктном периоде началось в 90-е годы после публикации М. Pfeffer и Е. Braunwald [85]. В этой работе, ставшей классической, была продемонстрирована концепция постинфарктного ремоделирования сердца. В строгой интерпретации "ремоделирование" означает процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал либо она целиком изменяется [84]. В широком понимании ремоделирование сердца означает процесс компенсаторного нарушения структуры и функции в ответ на повреждение [84].

Концепция ремоделирования сердца настолько логично объясняет патогенез СН, что этот процесс начали смешивать с самим понятием "сердечная недостаточность". Однако полностью ассоциировать понятия ремоделирования и сердечной недостаточности нельзя [86]. Ремоделирование ЛЖ является лишь составной частью развития СН [84].

Накопление знаний о механизмах ремоделирования желудочка в инфарктной и неинфарктной зонах позволило сформулировать 5 основных положений [87]:

1) Ремоделирование – это прогрессирующий, зависящий от времени процесс, который охватывает фазу инфарктирования, постинфарктного рубцевания и продолжается в дальнейшем.

2) Ремоделирование начинается очень рано с экспансии инфаркта, включающей растяжение, истончение и выпячивание инфарктной зоны в диастолу. Эта ранняя региональная дилатация является шагом к дальнейшему ремоделированию непораженных сегментов, глобальной дилатации и изменению формы и структуры желудочков, прогрессирующему от сокращения к сокращению. Здесь уместно заметить, что изменение геометрии ЛЖ во время сердечного цикла от более эллипсоидной в систолу к более сферичной в диастолу представляет собой необходимый элемент нормальной систолической и диастолической функций желудочка [84]. Естественно, что увеличение диастолической и, главное, систолической сферичности ЛЖ приводит к его систолической и диастолической дисфунк-

циям.

3) Модифицирование геометрии и топографии, пораженных и непораженных областей ЛЖ ассоциировано с изменениями объема, композиции и структуры коллагенового матрикса сердца. Увеличение объема ЛЖ запускает механизмы гипертрофии кардиомиоцитов (как следствие дилатации желудочка, возрастания миокардиального стресса и повышения экспрессии соответствующих генов), гиперплазии фибробластов и депозиции интерстициального коллагена в неинфарктной зоне. Эта гипертрофия и интерстициальный фиброз приводят к диастолической дисфункции ЛЖ.

4) Существует возможность ограничить патологическое ремоделирование ЛЖ и, таким образом, улучшить прогноз. При этом патофизиологическая стадия процесса определяется временем начала и продолжительностью терапии. Ранняя и продолжительная терапия, по-видимому, обеспечивает больший успех.

5) Специфическая терапия, направленная лишь на один патофизиологический механизм, может не оправдать ожиданий, так как в конечном итоге успех лечения обеспечивается сбалансированным влиянием на различные звенья патогенеза.

Концепция, обосновывающая ведущее значение постинфарктного ремоделирования ЛЖ в патогенезе хронической НК, рассматривает эти структурные изменения как прогрессирующий процесс, не обязательно связанный с дополнительным повреждением. И на определенном этапе заболевания "синдром ремоделированного сердца" может даже отодвинуть на второй план важность этиологического механизма и самостоятельно определять КЖ и прогноз больного [84].

В последние годы активно исследуются процессы, определяющие прогрессирование ишемической систолической и диастолической дисфункций ЛЖ после ИМ, включающие некроз, рубцевание, депозицию коллагена, дезинтеграцию коллагенового матрикса, коллагеназную активацию, растяжение миоцитов с уменьшением их диаметра и скольжением миоцитов по отношению друг к другу, гипертрофию кардиомиоцитов, изменение изоферментного профиля миозина и апоптоз [75, 84, 87-89].

Ряд из указанных выше сдвигов является основой не только инотропной несостоятельности сердца, но и развития электрофизиологических нарушений на клеточном уровне, приводящих к появлению повышенного автоматизма, ранней и задержанной постдеполяризации, триггерной активности и повторного входа возбуждения [4, 90, 91]. По-видимому, взаимосвязь геометрии полости ЛЖ и электрофизиологии сердца зависит не только от чисто механических воздействий на миокард переходной зоны, в которой чаще всего локализован аритмогенный субстрат. Важную роль в аритмогенезе могут играть механизмы формирования зоны некроза – скорость первоначальной некротизации миокарда, наличие или отсутствие

ранней реперфузии в бассейне инфарктобусловившей КА, активность репаративных процессов, степень увеличения объема полости ЛЖ в первые 2 недели ИМ. Немаловажное значение в развитии электрической нестабильности миокарда может иметь и нейрогуморальная активация (уровень норадреналина, натрийуретических пептидов, альдостерона, ангиотензина II и др.) [90].

В этом плане зависимость длительной выживаемости больных, перенесших ИМ, от выраженности НК может быть тесно связана именно с клинической реализацией формирующегося или уже сформированного аритмогенного очага. Иными словами, ЖНР у существенной части пациентов с симптомами манифестной СН могут быть причиной смерти, даже при адекватном контроле за симптомами декомпенсации [92].

В свете представленных данных вопрос о прогнозировании возникновения нарушений ритма сердца в фазе раннего инфарктирования и в отдаленном периоде имеет большое практическое значение. С этой целью, наряду с хорошо известными методами диагностики, такими как СМ ЭКГ (наличие ЖНР высокой градации) и чреспищеводная электрокардиостимуляция (индуцируемость желудочковой тахикардии), в последние годы активно используют временные и спектральные показатели ВРС (депрессия ВРС, отражающая изменение вагосимпатического баланса), СУ ЭКГ (выявление ППЖ, свидетельствующих о замедленной и фрагментированной желудочковой электрической активации) и параметры дисперсии интервала QT ЭКГ [93-98].

Завершая обсуждение взаимосвязи ишемической дисфункции ЛЖ, а также ЖНР с процессом постинфарктного ремоделирования сердца, следует согласиться с мнением В.Г. Флоря [84] о том, что дальнейшее изучение этой проблемы, направленное на более глубокое понимание физиологической и патогенетической роли "структурной кардиопатии", имеет большое фундаментальное и прикладное значение, так как позволит оптимизировать подходы к терапии больных, перенесших ИМ.

Роль дисфункции эндотелия артерий в развитии и клинической манифестации сердечной недостаточности

В последние десятилетия отмечается устойчиво возрастающий интерес к изучению роли дисфункции эндотелия крупных и резистивных артерий в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [99-103]. Это связано с отчетливым пониманием значения эндотелиальной выстилки сосудов в паракринно-аутокринной модуляции сосудистого тонуса, митогенной активности и локальных процессов гемостаза.

Здоровый эндотелий артерий является важным паракринным органом, который вырабатывает множество биологически активных веществ, поддерживающих нормальную вазомоторную активность, контролирующих

внутрисосудистое тромбообразование и агрегационную способность тромбоцитов [1]. Оптимальное функциональное состояние сосудов и циркулирующей в них крови обеспечивается противоположно действующими субстанциями, вырабатываемыми эндотелиоцитами. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими указанные выше процессы, получил название "дисфункция эндотелия" [103].

Подлинная революция в изучении физиологии и патофизиологии эндотелия сосудов произошла в 1980 г., когда R.F. Furchgott и J.V. Zavadzki опубликовали свою работу об эндотелий зависимом факторе релаксации, являющемся аргининовым дериватом окиси азота [104]. В последующем были открыты или более глубоко изучены еще несколько сосудорасширяющих субстанций (эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа, простагландин, адреномедуллин) и сосудосуживающих факторов (эндотелин-1, эндопероксида, простагландин H₂, тромбоксан A₂), а также митогенная активность эндотелия и его роль в поддержании крови в жидком состоянии. В конечном итоге, в экспериментальных и клинических исследованиях было убедительно доказано, что дисфункция эндотелия обнаруживается еще на доклинической стадии атеросклероза коронарных артерий, и по мере ее прогрессирования нарастает тяжесть клинических проявлений заболевания [1, 102, 105]. Таким образом, была сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза. В то же время, по-видимому, эндотелий является активным участником значительного числа осложнений ИБС, и роль последнего в патогенезе многих из них до настоящего времени мало изучена. Например, в отношении взаимосвязи прогрессирующей формы ИБС и дисфункции ЛЖ выглядит вполне реальной [100, 106-108]. Причин тому несколько. Во-первых, как мы уже указывали выше, дисфункция эндотелия – это ключевое звено атерогенеза [105]. Естественно полагать, что, способствуя развитию коронарной недостаточности (острой и хронической), функциональные сдвиги в эндотелии будут определять появление и прогрессирование ишемической дисфункции ЛЖ. Во-вторых, в настоящее время предполагается, что эндотелин-1, концентрация которого в крови прямо и тесно коррелирует с тяжестью НК, обладает способностью стимулировать гиперпродукцию кардиомиоцитов и активность фибробластов [1, 109]. Эти данные раскрывают механизм реализации эндотелиальной дисфункции в патогенезе ремоделирования ЛЖ. В-третьих, эндотелин-1, секреция которого эндотелием при застойной СН возрастает, способствует задержке соли в организме [2], что позволяет признать его значение в клинической манифестации НК (отечно-асцитический синдром). Наконец, дисфункция эндотелия при СН вносит, по-видимому, существенный вклад в региональное перераспределение сердечного выброса за

счет стимулирования ремоделирования периферических сосудов и нарушения регуляции их вазомоторной активности [110, 111], участвуя тем самым в развитии неадекватной адаптации к физической нагрузке.

Выделяют следующие основные механизмы участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе СН [100]:

1. повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензин II и ускорением распада брадикинина;
2. подавление экспрессии (инактивация) эндотелиальной NO-синтетазы и снижение синтеза NO, обусловленные:

а) хроническим снижением кровотока и извращением реакции сосудов на "напряжение сдвига";

б) повышением уровня провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли, подавляющих синтез NO;

в) увеличением концентрации свободных $R^{(-)}$, инактивирующих NO;

г) повышением уровня циклооксигеназозависимых эндотелиальных факторов констрикции, "компенсирующих" дилатирующее влияние NO;

д) снижением чувствительности и регулирующего влияния мускариновых рецепторов;

3. повышением уровня эндотелина-I, оказывающего собственное вазоконстрикторное и пролиферативное действие.

Справедливость указанных выше положений подтверждается способностью замедлять прогрессирование проявлений дисфункции ЛЖ при направленной фармакологической коррекции нарушенной функции эндотелия (L-аргинин, антагонисты рецепторов эндотелина-I) [106, 112].

Таким образом, концепция, обосновывающая патофизиологическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании ишемической дисфункции ЛЖ, имеет не только фундаментальное значение, но также открывает перспективы для разработки новых подходов к лечению СН.

Качество жизни больных с постинфарктным кардиосклерозом¹

Еще в 1947 г. в уставе Всемирной организации здравоохранения было записано, что здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических недостатков [113]. Однако при оценке эффективности реабилитации больных, перенесших ИМ, до недавнего времени обычно принимали во внимание главным образом показатели физической работоспособности больного, частоту осложнений и летальность. При этом из вида часто упускали то, что для пациента, перенесшего ИМ, не меньшее значение имеет ощущение своего жизненного благополучия не только в физическом, но и психическом смысле, так как психологические факторы во

многим определяют их социальную активность и трудоспособность [114]. В связи с этим для характеристики состояния больного, а также оценки эффективности лечения в качестве интегрального показателя было предложено использовать понятие "качество жизни" (КЖ), включающее физический, эмоциональный и социальный статусы пациента [115].

КЖ – понятие, заимствованное из социологии, где под ним понимают способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от этого [115, 116]. Оценку КЖ в медицинской практике впервые ввели онкологи в середине 20-века. Считают, что КЖ в медицине – уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияют болезни, несчастные случаи или их лечение [116]. КЖ – понятие многофакторное, и в большинстве случаев для удобства оценивают не КЖ как таковое, а его компоненты [116]. А.Л. Сыркин, суммировав данные литературы, выделил следующие составляющие КЖ [116]: 1) удовлетворенность степенью духовного благополучия; 2) общее восприятие своего состояния здоровья; 3) социальное благополучие; 4) психологическое благополучие; 5) физическое благополучие и нарушение функций; 6) характеристики заболевания.

ИМ – тяжелое заболевание, приводящее к значительному изменению всех составляющих КЖ больных, степень снижения которого в определенной мере связана с представлениями больного о тяжести заболевания и его возможных последствиях [117, 118].

1 – Многие кардиологи свои исследования нацеливали на выявление факторов, детерминирующих КЖ у больных ИМ. В.А. Вейделманн. Современная методология научных исследований. М., 2000

Так, А.Г. Гладков с соавт. [119] указывают, что наиболее частыми причинами неприятных переживаний у больных, перенесших ИМ, были необходимость избегать ситуации, ведущие к эмоциональному напряжению (50,8% больных), ограничивать физические усилия (46,8%) и лечиться (43,5%). Таким образом, была подчеркнута взаимосвязь между выраженностью психоэмоциональных расстройств и КЖ. Подобную взаимосвязь выявили и другие авторы [120, 121]. При этом в социально-психологической дезадаптации (нарушение межличностных отношений, неудовлетворенность положением в обществе, снижение мотивации к труду), часто встречающейся у больных ИМ, ведущую роль играют психоэмоциональные нарушения [117].

Существенный интерес представляет информация о прогностической значимости невротических сдвигов у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Так, психологический профиль личности у пациентов с выраженным снижением КЖ в течение года после ИМ реже соответствовал норме (19,4%), чем в группе больных с небольшим снижением КЖ (48,1%; $p < 0,01$) [18]. Этим данным не противоречат результаты, полученные А.Б. Хадзеговой с соавт. [122]. При обследовании большой группы

больных острым ИМ эти авторы отметили отсутствие линейной зависимости между соматическим состоянием пациентов, клиническим течением болезни и степенью удовлетворенности жизнью. Тем не менее, была показана возможность прогнозирования течения постинфарктного периода на основе анализа психологического статуса больных по результатам многопрофильного опросника.

Результаты многочисленных исследований дают основание сделать вывод, что патопсихологические факторы (тревога, депрессия, ипохондрия, поведение типа А, страх, агрессивность и др.), провоцирующие развитие относительной коронарной недостаточности и нарушений ритма сердца, могут играть решающую роль в неблагоприятном прогнозе у больных, перенесших ИМ [123-125]. В связи с этим внимание ученых привлекают механизмы реализации подобных психосоматических связей. При этом вегетативно-метаболические и гормональные реакции, являющиеся активными медиаторами влияния психоэмоциональных сдвигов, рассматривают в качестве основных звеньев патогенеза прогрессирования заболевания [123-126]. Психоэмоциональное напряжение формирует у больных ИБС склонность к коронарораспазам, активирует процессы атерогенеза и ПОЛ, повышает частоту и тяжесть нарушений сердечного ритма, оказывает негативное влияние на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз [126-129]. Так как индуцированные психическим стрессом ишемия и высокая эктопическая активность связаны со значительно более высокой частотой последующих фатальных или нефатальных сердечных событий, представляется очевидной необходимость эффективной профилактики и дифференцированной терапии указанных нарушений [125, 126, 128].

Помимо психоэмоциональных сдвигов на КЖ больных, перенесших ИМ, показано влияние и ряда других факторов, среди которых наиболее изученными являются особенности течения ИМ и характеристика постинфарктного периода. Так, по мнению ряда авторов [117, 118], в целом у больных с ангинозной формой крупноочагового ИМ (особенно при его повторном развитии и рецидивирующем течении заболевания) КЖ снижается более выражено, чем у таковых с безболевым первичным мелкоочаговым ИМ. В постинфарктном периоде КЖ весьма динамично и постоянно изменяется в зависимости от тяжести течения заболевания. При удовлетворительном течении восстановительного периода отмечается постепенное улучшение психического состояния и КЖ больных. При неблагоприятном течении, напротив, психическое состояние и КЖ пациентов в течение 1 года имели тенденцию к ухудшению [122]. Изучение взаимосвязи между КЖ и проявлениями ИБС позволяет отметить, что больные с высокой степенью коронарной недостаточности, манифестирующей СН и нарушениями ритма сердца отличаются более выраженным снижением

КЖ [117, 118, 121, 129]. При этом КЖ больных с хронической СН в большей степени зависит от выраженности клинической симптоматики НК, чем от показателей центральной гемодинамики или психологического статуса пациентов [115]. Однако существуют данные, согласно которым имеется зависимость между состоянием глобальной систолической функции ЛЖ и показателями КЖ [121].

Анализ параметров КЖ у пациентов различных возрастных групп показал, что максимальное снижение суммарного показателя КЖ наиболее соответствует возрастному диапазону 50-59 лет [118]. Угроза инвалидности в этом периоде жизни воспринимается как катастрофа, в то время как лица старшего возраста склонны относиться к болезни как к некой реальности, с которой необходимо смириться.

Кроме возраста, на КЖ больных, перенесших ИМ, влияет ряд дополнительных факторов, таких как пол, социальный статус и уровень образования. Психопатологические изменения в остром периоде заболевания отмечаются значительно чаще и носят затяжной характер у женщин [117]. При анализе влияния социального статуса и уровня образования на КЖ самые низкие показатели КЖ обнаруживаются у рабочих и инвалидов, что, несомненно, связано со сложностью возвращения к прежней трудовой деятельности [118]. Отмечено также, что пациенты с низким уровнем образования склонны преувеличивать угрозу болезни, имеют более выраженные психические изменения и реже возвращаются к труду [118].

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о степени влияния сопутствующих и фоновых заболеваний на показатели психологического статуса и КЖ больных ИМ [117]. По мнению М.М. Петрова с соавт. [118], сопутствующая АГ (но не сахарный диабет) ухудшает КЖ больных в постинфарктном периоде. В связи с этим интересно отметить, что наличие такой составляющей метаболического синдрома Х, как ожирение, ассоциируется с выраженными психопатологическими нарушениями тревожного ряда и психосоциальной дезадаптацией, низкой ТФН и, следовательно, тенденцией к низкой оценке КЖ [130].

Таким образом, КЖ больных, перенесших ИМ, зависит от возраста, уровня образования, социального статуса пациентов, особенностей течения заболевания и наличия сопутствующей патологии, а также психического статуса. Эти данные важно учитывать при разработке эффективных программ реабилитации больных [118].

В доступной литературе мы не обнаружили применение факторного анализа, который позволил бы из множества переменных выделить независимые факторы, наиболее существенно влияющие на КЖ больных с постинфарктным кардиосклерозом, с тем чтобы максимально оптимизировать процесс восстановительного лечения. При помощи метода главных компонент из всего множества исходных параметров, которые теоре-

тически могли оказывать влияние на КЖ больных с постинфарктным кардиосклерозом, нами выделено 4 общих фактора: постинфарктное ремоделирование сердца, невротизация, избыточная масса тела, выраженность сердечной и коронарной недостаточности [131]. Можно сделать вывод, что в наибольшей степени КЖ больных, перенесших инфаркт миокарда, снижается под влиянием четырех указанных факторов.

Рекомендации по вторичной профилактике, в соответствии с положениями "доказательной медицины", базируются на результатах хорошо организованных клинических исследований. При этом основным критерием эффективности и безопасности фармакологических препаратов является выживаемость пациентов. Вместе с тем, помимо продления жизни, в ходе лечения не менее важным является обеспечение возможности прожить ее качественно [116, 132, 133]. Однако до настоящего времени в клинических исследованиях целенаправленное изучение динамики показателей КЖ не стало обычной практикой, а получаемые в них результаты нередко противоречат друг другу [116]. Следовательно, данную проблему, важную для клинической кардиологии, нельзя считать до конца изученной, что определяет высокий научный интерес и стимулирует продолжение исследований в указанном направлении.

Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда, отягощенный сердечной недостаточностью

Основы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда

В последние годы в России и за рубежом неуклонно возрастает интерес к проблеме восстановительного лечения – реабилитации больных, перенесших ИМ [134, 135]. Столь глубокий интерес к этой проблеме, по мнению Л.Ф. Николаевой [136] и Д.М. Аронова [137], вызван тем, что ИМ часто развивается у лиц трудоспособного, творчески активного возраста, приводя в значительном числе случаев к длительной временной потере трудоспособности и инвалидизации. Вместе с тем в прошлое уходит представление о неизбежном характере инвалидизации у больных, перенесших ИМ, и безусловной необходимости их ухода от активной полноценной социальной и профессиональной деятельности. В настоящее время убедительно доказано – реабилитация является тем мощным средством в руках врача, с помощью которого можно добиться восстановления трудоспособности у 60-80% больных, перенесших ИМ [134].

Термин "**реабилитация**" происходит от латинского слова "habilis" – способность. Таким образом, буквальное значение указанного термина (от "rehabilis") – восстановление способности. По определению Рабочей группы Всемирной организации здравоохранения (1969), реабилитация пациентов с ИБС – это совокупность мероприятий, необходимых для обеспе-

чения наилучших из возможных физических, ментальных и социальных показателей, с тем чтобы больные могли вернуться к нормальной жизни в обществе [138, 139]. Эта цель достигается путем выявления резервных возможностей организма и стимуляции его физических, психологических и профессиональных возможностей [136].

Известная стадийность течения ИМ требует дифференцированного решения задач реабилитации в зависимости от его фазы. Это обусловило условное деление процесса реабилитации больных ИМ на больничную, фазу выздоровления (реконвалесценции) и поддерживающую (постреконвалесценции) фазу. Успешная реализация дифференцированного подхода к восстановительному лечению в постинфарктном периоде не мыслится без хорошо организованной поэтапной системы мероприятий, основными принципами которой являются: 1) комплексное использование всех видов реабилитации; 2) раннее начало реабилитации – с периода пребывания больного в блоке интенсивного наблюдения; 3) непрерывность и преемственность между фазами восстановительного лечения; 4) охват системой реабилитации всех больных ИМ; 5) бесплатность реабилитационной помощи во всех фазах [136].

Исходя из многоплановости задач реабилитации больных ИМ, существует условное выделение следующих ее аспектов: медицинского, физического, психологического, социально-экономического и профессионального [136, 137].

Одним из главных является **физический аспект реабилитации**. Он направлен на восстановление физической работоспособности и обеспечивается своевременной и адекватной активизацией больного, ранним назначением ему индивидуальной лечебной гимнастики, затем групповой лечебной физической культуры, дозированной ходьбы, а также специальных физических тренировок, проводимых сначала в лечебных учреждениях, а затем под самоконтролем в домашних условиях [136, 137]. Особое значение физическая реабилитация имеет у больных с ИМ, отягощенным НК [140, 141], так как в этой группе высокого риска занятия лечебной физкультурой снижают частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, смертность и улучшают КЖ. Вместе с тем больные, перенесшие ИМ, осложненный СН и имеющие низкие значения ТФН, ФВ ЛЖ, в реальной жизни нередко выбывают из цепи поэтапной реабилитации [142].

Поскольку восстановление способности больных, перенесших ИМ, удовлетворительно справляться с физическими нагрузками, встречающимися в повседневной жизни и на производстве, составляют основу всей системы реабилитации, наибольшая часть литературы по вопросам восстановительного лечения больных посвящена этому аспекту [137]. Однако, по мнению отдельных авторов [143], реабилитационная помощь в последние годы совершает сложный переход от дорогих физических трени-

ровок с ЭКГ мониторингом к индивидуально нацеленной всесторонней коррекции факторов риска (трансформация сердечной реабилитации в программы вторичной профилактики). Впрочем, при анализе обобщенных результатов многих исследований [144] было показано, что лечебная физкультура, назначаемая после ИМ, не требует значительных экономических затрат.

Существенное место в системе реабилитации больных ИМ занимает **психологический (психиатрический) аспект**. Задача этого направления заключается в предотвращении или устранении психических изменений, развившихся вследствие ИМ, и создании условий для психологической адаптации больного к изменившейся в результате серьезной болезни жизненной ситуации [136, 137]. Так как на отдаленный прогноз этих больных могут в значительной степени влиять психологические отклонения, особенности личности и поведенческие установки, психологические вмешательства (психотерапия, психосоциальный уход, обучение) и психофармакотерапия могут снижать общую частоту развития последующих осложнений [137, 138, 145, 146].

Вопросы трудоустройства, профессионального обучения и переобучения, определение трудоспособности больных составляют предмет **профессиональной реабилитации** [136]. В настоящее время, когда существуют скрытая и явная безработица, а в бюджетных сферах зарплата крайне низкая, все большее число пациентов предпочитают получить инвалидность. В то же время больные, работающие в коммерческой сфере, имеют высокую мотивацию возвращения к труду и порой склонны недооценивать тяжесть своего состояния [137]. Большинство этих лиц, располагая достаточными материальными средствами и имея высокую мотивацию к труду, охотно соглашаются на хирургические и эндоваскулярные методы лечения. Эти особенности больных из разных сфер общественного производства следует учитывать при выборе стратегии лечения и реабилитации в постгоспитальном периоде [137].

Целью **социально-экономической реабилитации** является возвращение больному экономической независимости и социальной полноценности в настолько полном объеме, насколько это возможно в каждом конкретном случае. Эта задача решается не только медицинским работником, но и учреждениями социального обеспечения и страхования [137].

Наконец, **медицинская реабилитация**. Медикаментозное лечение больного в постинфарктном периоде и его реабилитация не являются идентичными понятиями, это части общего целого, направленные, в конечном счете, на возможно более полное восстановление личности для эффективного существования в обществе [137]. Этот аспект реабилитации связан с лечебными мероприятиями на протяжении всего периода наблюдения за больным и включает в себя вопросы наиболее ранней госпитали-

зации, назначения медикаментов, ограничивающих размеры зоны некроза миокарда, предупреждающих и ликвидирующих осложнения, а позже, после возвращения больного к трудовой деятельности – вопросы организации диспансерного наблюдения и систематического профилактического лечения, включая такие меры вторичной профилактики, как гипотензивная, гиполипидемическая, антиаритмическая, антикоагулянтная терапия и др. [136]. При этом, пожалуй, с наибольшими трудностями медицинские работники сталкиваются во время реабилитации больных с СН. Известно, что эффект лечения, достигнутый в стационаре с помощью медикаментов на фоне относительного физического покоя, быстро исчезает при возвращении больного к бытовым и профессиональным нагрузкам. Вместе с тем, по мнению Л.Ф. Николаевой, проблема реабилитации больных, перенесших ИМ, отягощенный НК, почти не разработана [136]. Ниже мы остановимся на одном из аспектов этой сложной кардиологической проблемы, а именно в возможности фармакологической коррекции хронической СН.

Возможности фармакологической коррекции хронической сердечной недостаточности у больных ИБС

Успехи фармакотерапии хронической СН (значение немедикаментозных воздействий и хирургических методов лечения ишемической дисфункции сердца ни в коем случае не умаляется) привели к улучшению прогноза, повышению выживаемости и КЖ больных. Тем не менее, пациенты с этой патологией остаются наиболее тяжелыми в плане как подбора терапии, так и определения оптимальной тактики ведения [140]. Следует отметить, что за последние два десятилетия сами цели медикаментозной терапии больных с хронической СН претерпели значительные изменения [147, 148]. Современное лечение направлено не просто на устранение симптомов, но и на предотвращение возникновения и прогрессирования СН, на снижение частоты перехода от бессимптомного нарушения функции ЛЖ к явной СН, а также на снижение смертности [148].

Необходимость повышения качества медикаментозной терапии СН диктует необходимость внедрения принципов доказательной медицины. Медицина, основанная на доказательных данных (Evidence based medicine), или доказательная медицина, появилась сравнительно недавно, и согласно ее положениям в отношении терапевтических методов, единственным правильным методом оценки их эффективности и безопасности является контролируемое клиническое испытание [149]. К сожалению, даже в наиболее изученных на сегодняшний день вопросах медицины, к которым относится лечение хронической СН, далеко не все данные можно считать доказанными [150]. В конце 20 века неожиданно выяснилось, что даже такие "классические" средства лечения сердечной декомпенсации, как сердечные гликозиды и мочегонные, никогда не проходили проверку в

хорошо организованных клинических испытаниях на предмет влияния на симптомы СН, КЖ и прогноз заболевания [151].

К наиболее изученным с позиции доказательной медицины принципам терапии СН относится лечение **ИАПФ** [150, 152, 153]. Идеологически применение ИАПФ для терапии больных с НК было обосновано в 80-е годы прошлого столетия, с созданием нейрогормональной концепции патогенеза хронической СН [60]. Положительные свойства этих препаратов (контроль симптомов СН и увеличение выживаемости пациентов) при лечении и профилактике НК были неоднократно убедительно доказаны в ходе целого ряда крупномасштабных контролируемых клинических исследований: CONSENSUS-I (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study I) [7, 154], SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [155, 156], V-HeFT-II (Vasodilator-Heart Failure Trial II) [157], SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [158], AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [159], TRACE (Trandolapril Cardiac Evolution) [160], CATS (Captopril and Thrombolysis Study) [161], PRACTICAL [162], ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) [163], HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) [63], ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [164], GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico) [165], AIREX (AIRE Extension) [166] и др. Неопровержимые доказательства того, что ИАПФ эффективно снижают как раннюю, так и отдаленную смертность после ИМ, осложнившегося застойной СН, позволили Е. Braunwald назвать их "краеугольным камнем в лечении СН" [66], а весь период с конца 80-х годов – "эрой ИАПФ в лечении СН". В рекомендациях Американской Кардиологической Школы и Американской Кардиологической Ассоциации говорится, что все больные с клиническими признаками СН со сниженной функцией ЛЖ должны получать ИАПФ при отсутствии противопоказаний и плохой их переносимости [167]. Такой подход к лечению хронической СН хорошо согласуется с рекомендуемыми в других Национальных программах, в частности Австралийской и Новозеландской [168]. Однако до 40-60% больных с СН не получают ИАПФ [169], и только у 17% из них дозировка последних приближается к используемой в больших клинических исследованиях, продемонстрировавших редукцию смертности [170].

Полезные фармакологические эффекты ИАПФ при хронической СН, определяющие их влияние на патологическое постинфарктное ремоделирование ЛЖ, клиническую манифестацию НК и выживаемость больных, можно разделить на две основные группы [62]: 1) сердечно-сосудистые (уменьшение посленагрузки и преднагрузки ЛЖ, снижение регионарного сосудистого сопротивления, уменьшение КДО и КСО ЛЖ, увеличение УО); 2) нейроэндокринные (уменьшение образования ангиотензина II, снижение секреции альдостерона, уменьшение высвобождения норадре-

налина, аргинин-вазопрессина и эндотелина-I, увеличение содержания в крови и тканях брадикинина, ангиотензина (1-7), простаглицлина и простаглицлина E₂, задержка калия, увеличение экскреции воды, натрия и мочевоы кислоты). Улучшение прогноза жизни больных, перенесших ИМ, отягощенный хронической СН, может быть также связано с антиишемической [101, 171], антиатерогенной [172, 173], антиаритмической [174, 175, 176, 177], антиоксидантной [178, 179, 180] активностью ИАПФ и их благотворным влиянием на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз [172, 181].

Анализируя данные литературы, касающиеся лечения СН с помощью ИАПФ, важно ответить на вопрос, какие аспекты проблемы остаются спорными, и на какие доказательная медицина пока не дала ответа [150]. Этот ответ позволит наиболее оптимальным образом планировать дальнейшие научные исследования.

Так, существующие рекомендации по применению ИАПФ основаны на результатах клинических исследований, в которых участвовали больные, отличающиеся по демографическим характеристикам от больных с хронической СН в общей популяции. Эффективность ИАПФ подтверждена в основном для мужчин моложе 70 лет, в то время как проблема СН наиболее актуальна для пациентов пожилого возраста, среди которых доля женщин явно превышает таковую в приведенных выше работах (15-30%) [150]. Этиология НК в крупных клинических исследованиях также была различной. Тем не менее, по мнению Д.В. Преображенского и Б.А. Сидоренко [182], благоприятное влияние ИАПФ на выживаемость не зависит от возраста, пола больных и этиологии хронической СН.

До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос о том, какой должна быть оптимальная доза ИАПФ для длительной терапии НК [150, 152, 182]. Неясно, надо ли обязательно стремиться к наращиванию дозы препарата до уровня, который оказался эффективным в крупномасштабных исследованиях (в последних дозировки также нередко разнятся), но при этом чаще вызывает симптомную артериальную гипотензию и нарушение функции почек, или можно ограничиться сравнительно низкими дозами препаратов, что позволит снизить стоимость лечения и повысить ее безопасность [152, 182]. В рандомизированном исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) эффективность высоких доз лизиноприла в том, что касается потребности в госпитализации, а также снижения риска смерти больных с хронической СН, была выше по сравнению с низкими дозами [164]. В то же время в испытании NETWORK (NETWORK of general practitioners and hospital physicians involved in the study of low versus high doses of enalapril in patients with heart failure) [183] с участием больных, демографические характеристики которых были схожи с таковыми у пациентов с СН в общей популяции, не

было получено ожидаемого увеличения эффективности эналаприла при увеличении дозы этого препарата и приближения ее к дозе, рекомендуемой по результатам исследования SOLVD. Таким образом, хотя и доказано, что более высокие дозы ИАПФ эффективнее малых в отношении клинических проявлений СН, в настоящее время не выявлено однозначных преимуществ применения высоких доз в отношении уменьшения общей летальности [150]. По мнению Д.В. Преображенского и Б.А. Сидоренко [182], с учетом неоднозначных результатов рандомизированных клинических исследований ATLAS и NETWORK, пока нет достаточных оснований рекомендовать широкое использование высоких доз ИАПФ для лечения НК.

Полученные доказательства результативности ИАПФ касаются главным образом больных с систолической ишемической дисфункцией ЛЖ [150]. При этом эффективность ИАПФ тем выше, чем тяжелее протекает СН [182]. Так, ИАПФ улучшают выживаемость больных с ФВ 25% и менее, но практически не оказывают влияние на смертность больных с ФВ более 25%. В реальных условиях почти половину больных с СН составляют лица с диастолической дисфункцией ЛЖ, в отношении которой доказательства эффективности лекарственной терапии значительно меньше [150, 184, 185].

Вопрос о выборе стратегии использования ИАПФ после ИМ до сих пор остается открытым. Неясно, при какой из 3-х стратегий применения ИАПФ соотношение стоимость-эффективность складывается наиболее оптимальным образом [186, 187]. В настоящее время практический врач может выбрать один из 3-х сценариев назначения ИАПФ больным с ИМ: 1) назначать только пациентам с высоким риском (как в исследовании AIRE); 2) назначать также и пациентам с промежуточным риском (как в исследовании SAVE); 3) назначать всем пациентам с ИМ [187]. По-видимому, для достижения оптимальных результатов применения ИАПФ целесообразно их использовать исходя из принципов селективной стратегии [188]. Неселективный подход не оправдан не только клинически из-за отсутствия пользы для многих пациентов, но и вследствие повышения затрат на лечение, так как при таком подходе возрастает частота осложнений в раннем постинфарктном периоде и удлиняются сроки госпитализации [186]. К. Swedberg и N. Sharpe [188] рекомендуют всем больным с передним ИМ, ассоциированным с блокадой ветви предсердно-желудочкового пучка, дисфункцией ЛЖ, и имеющим клинически выраженную СН незамедлительно назначать терапию ИАПФ при отсутствии противопоказаний к их применению.

Что касается начала лечения ИАПФ, то относительно того, какой момент после ИМ является идеальным для этого, единого мнения не существует [189]. Учитывая результаты исследования CONSENSUS II [190], ко-

торое было прекращено досрочно Комитетом по этике, в связи с выявлением увеличения смертности в группе пациентов, получавших эналаприл в первые 24 часа от развития ИМ, появилось сомнение в оправданности ранней терапии ИАПФ. В то же время приблизительно 30% летальных исходов, предотвращенных в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 [163, 165] в первые 4-6 недель терапии, были предупреждены именно в первые сутки после развития ИМ. По мнению А.Я. Ивлевой [186], раннее, начиная с 1-х суток, применение ИАПФ в постинфарктном периоде в отдельных случаях может сохранить жизнь пациента, поэтому для некоторых больных оно оправдано.

Вопрос о продолжительности лечения ИАПФ в постинфарктном периоде является в настоящее время дискуссионным. К. Swedberg и N. Sharpe считают, что если ишемическая дисфункция ЛЖ или симптомы СН выявляются в подостром периоде ИМ, то терапия ИАПФ должна быть продолжена в течение не менее 2 лет [188]. При устойчивости симптомов дисфункции ЛЖ применение ИАПФ необходимо продолжить на протяжении всей жизни больного.

Итак, представленные выше результаты специальных многоцентровых научных исследований свидетельствуют о том, что ИАПФ смягчают симптомы и замедляют прогрессирование хронической СН, повышают КЖ и улучшают прогноз, неплохо переносятся и относительно безопасны, имеют хорошее соотношение цена/безопасность [191]. Однако некоторые проблемы лечения СН ИАПФ остаются спорными, также как существуют вопросы, на которые доказательная медицина пока не дала ответа [150]. Несмотря на то, что ИАПФ не могут разрешить все проблемы, связанные с хронической СН, в настоящее время ближайшая перспектива решения этой проблемы видится в более широком внедрении препаратов этого класса в клиническую практику [191].

Что касается двух других групп препаратов (сердечные гликозиды и диуретики), являющихся "классическими" средствами для лечения СН, то взгляды на их место в арсенале медикаментов больного с миокардиальной недостаточностью и патогенетическую обоснованность применения в последние годы значительно изменились [147]. Практические врачи находятся под давлением лавины рождающейся в научных центрах противоречивой информации, когда то отвергаются сердечные гликозиды, то ставится под сомнение возможность безопасного применения диуретиков [8, 48]. В такой ситуации выработка национальных программ терапии должна определяться результатами рандомизированных клинических исследований.

Хотя **дигоксин** долго используется для лечения пациентов с СН, его применение в "эру" ИАПФ окружено значительными противоречиями. С 70-х годов по ряду причин дигоксин стали назначать реже, чем раньше.

Во-первых, за 200-летнюю историю применения этого препарата не была доказана его эффективность при застойной СН у больных с синусовым ритмом. Во-вторых, при его приеме в рекомендуемых во многих руководствах дозах нередко развивалась интоксикация. В-третьих, появились новые группы препаратов, оказавшиеся или казавшиеся весьма эффективными при лечении НК [192]. Кроме того, иногда сообщалось о том, что применение дигоксина ассоциируется с увеличением риска смерти, особенно среди пожилых больных, перенесших ИМ [193, 194]. Все сомнения по поводу безопасности терапии сердечными гликозидами были развеяны результатами крупного рандомизированного исследования, выполненного группой по изучению дигиталиса (Digitalis Investigation Group) [192]. Основным выводом исследования DIG было то, что, хотя дигоксин не увеличивает продолжительность жизни при СН, он может снижать частоту госпитализации больных с синусовым ритмом, что весьма существенно с точки зрения снижения расходов на здравоохранение. Более того, в нескольких клинических испытаниях было показано, что применение дигоксина повышает переносимость физической нагрузки и КЖ [195, 196, 197]. Таким образом, при соблюдении мер предосторожности, максимально снижающих риск развития побочных эффектов, небольшие дозы дигоксина (0,125-0,375 мг/сут.) с успехом можно назначать больным с СН и фибрилляцией предсердий, у которых необходим контроль за ритмом сокращений желудочков, а также пациентам с НК III-IV ФК, если у них симптомы СН сохраняются, несмотря на терапию ИАПФ и диуретиками, или имеется очень тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ<25%) [147, 198, 199].

Петлевые, тиазидные и тиазидоподобные **диуретики**, являющиеся единственными надежными препаратами для борьбы с задержкой жидкости в организме, при отсутствии противопоказаний следует назначать в составе комбинированной терапии всем пациентам с периферическими отеками и застойными явлениями в легких [199, 200]. Так как влияние петлевых и тиазидных диуретиков на течение и исходы СН в крупных рандомизированных исследованиях не изучалось, вопрос об их влиянии на прогноз жизни больных с НК остается открытым [147]. Рекомендуется по возможности использовать низкие дозы указанных препаратов, так как в высоких дозах они вызывают реактивную нейрогуморальную активацию, что нежелательно для пациентов с СН [147]. По этой же причине предпочтение следует отдавать ретардным формам препаратов (например, азомиду) с плавным повышением их концентрации в крови [201].

Блокатор альдостероновых рецепторов **альдактон** более 35 лет применяется в клинической практике. Однако лишь совсем недавно, после завершения исследования RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study), препарат был "повторно открыт" для больных с СН [202]. Иссле-

дование RALES было досрочно приостановлено ввиду значительно более низкой смертности в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в настоящее время стандарт лечения больных с умеренной и тяжелой СН требует сочетанное применение ИАПФ, петлевого диуретика, сердечного гликозида и малых доз альдактона. Такое сочетание препаратов может замедлять патологическое ремоделирование ЛЖ, оно безопасно и повышает выживаемость больных [68, 147, 199, 203, 204].

Клиническим исследованиям по использованию **антагонистов рецепторов к ангиотензину II** в сравнении или в комбинации с ИАПФ в свете имеющихся знаний о механизме "ускользания" нейрогормональных эффектов последних придается большое значение [68]. Однако до сих пор неясно, имеют ли блокаторы рецепторов ангиотензина II другие преимущества перед ИАПФ, за исключением того, что они не вызывают кашля [150]. Теоретически они обеспечивают более эффективный, избирательный (селективный) и более специфический подход к торможению чрезмерной активности РАС [62, 64, 182, 205]. Тем не менее, экстраполяция этих теоретических представлений в клинику остается во многом спекулятивной [65]. Так, в достаточно длительном (48 недель), среднем по объему (722 больных с СН и ФВ<40%) испытании ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) у больных, получавших лозартан, наблюдали более чем двукратное снижение риска смерти от всех причин, главным образом благодаря значительному уменьшению числа случаев внезапной смерти [206]. Однако в это исследование не включали больных, недавно перенесших ИМ или имеющих тяжелую стенокардию. Надежды на получение окончательных доказательств преимущества так называемых сартанов перед ИАПФ в уменьшении риска смертельного исхода не подтвердились в 3-х недавно завершённых исследованиях: ELITE II [200], RESOLVD (Randomised Evaluation of Strategy for Left Ventricular Dysfunction) [207], SPICE (Study of Patients Intolerant to Converting Enzyme) [208]. Неясным остается вопрос и о роли комбинированной терапии ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II [150]. В единственном крупном клиническом исследовании, посвященном данной проблеме (RESOLVD), хотя и установлено положительное влияние комбинированной терапии на процессы ремоделирования ЛЖ, клинических преимуществ комбинированной терапии не выявлено. Вероятно, результаты проводимых в настоящее время крупных рандомизированных исследований, в частности, таких как VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction), CHARM (Candesartan cilexetil on Heart failure Reduction in Mortality and Morbidity), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) и OPTIMAL (Optimal Trial in Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan), позволят окончательно определиться с ролью АТ₁-ангиотензиновых рецепторов при СН [65, 182].

До получения убедительного подтверждения того, что блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов сравнимы или превосходят по эффективности ИАПФ, их следует рассматривать в качестве препаратов "второй линии" для пациентов, которые не переносят ИАПФ [182, 199].

Альтернативой ИАПФ при их плохой переносимости может стать **комбинация нитратов (изосорбид динитрат) и гидралазина**, эффективность и безопасность которой была доказана в исследовании V-HeFT-I (Vasodilator-Heart Failure Trial I) [2, 87, 209].

Научные исследования, проводимые в 90-е годы, показали, что, несмотря на очевидные изменения судьбы больных с СН с внедрением в клиническую практику принципа "тройственной" терапии, их летальность продолжает оставаться угрожающе высокой [60]. Именно поэтому 90-е годы стали временем активного поиска новых подходов к терапии СН и возможного четвертого компонента в комплексном ее лечении. При этом внимание многих исследований сфокусировалось на **β-адреноблокаторах** [210-216]. Появляется все больше данных крупных рандомизированных исследований, убедительно свидетельствующих о том, что благоприятные эффекты β-блокаторов (метопролол, буциндолол, бисопролол, карведилол) в отношении функции и ремоделирования ЛЖ при длительной терапии сказываются положительно на выживаемости пациентов с ишемической дисфункцией сердца: MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [217], BEST (Beta-Blocker Evaluation Survival Trial) [218], CIBIS-II [219], MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol in Heart Failure Assessment) [220], PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol in Symptoms and Exercise) [221], ANZ carvedilol I и II (Australia-New Zealand carvedilol trial I, II [222], Carvedilol US [223].

Возможные механизмы благоприятного действия β-блокаторов при СН следующие: восстановление чувствительности β-рецепторов и ответа на внешние стимулы; прямая защита от воздействия токсических уровней катехоламинов на миокард; усиление синтеза норэпинефрина симпатическими нервами; снижение стимуляции других сосудосуживающих нейрогормональных систем (РАС, вазопрессин, эндотелин); антиаритмический эффект; усиление коронарного кровотока посредством коронарной вазодилатации; отрицательный хронотропный эффект, приводящий к снижению потребности миокарда в кислороде и улучшению диастолической релаксации; антиангинальный/антиишемический эффект; предупреждение гипертрофии кардиомиоцитов; сокращение размеров ЛЖ; уменьшение гибели кардиомиоцитов (путем некроза и апоптоза); антиоксидантное воздействие [60, 224, 225]. Очень важно отметить, что β-блокаторы при СН должны применяться дополнительно ("сверху") к традиционной терапии,

начиная с крайне низких дозировок [60, 152, 213].

Хотя β -адреноблокаторы стали полноправным четвертым классом препаратов, рекомендованных для лечения хронической СН, целый ряд вопросов остается открытым и требует решения: 1) должны ли β -адреноблокаторы назначаться каждому больному с СН? (если нет, то какие пациенты являются лучшими кандидатами для такой терапии); 2) является ли способность улучшать выживаемость больных с хронической СН прерогативой лишь некардиоселективных β -адреноблокаторов или относится ко всем препаратам этого класса? 3) какова оптимальная тактика применения β -адреноблокаторов у больных, перенесших ИМ? 4) определяют ли дополнительные (вазодилаторные, антиоксидантные и др.) свойства препаратов эффективность длительного лечения? 5) влияют ли демографические характеристики пациентов с СН на результаты лечения? 6) как долго пациенты с СН должны получать поддерживающую терапию β -блокатором? Мыслится, что целый ряд крупных международных исследований (COPERNICUS, COMET, CHRISTMAS, CARMEN, EMPOWER и др.) по применению β -адреноблокаторов, находящихся в настоящее время на стадии завершения, возможно, даст окончательный ответ на вопросы, волнующие кардиологов разных стран.

Значительно более сложной представляется проблема использования АК для коррекции миокардиальной недостаточности у больных, перенесших ИМ [226]. Доказательная медицина представляет собой не "поваренную книгу", в которой содержатся готовые рецепты для всех клинических случаев, а непрерывный творческий процесс, позволяющий перестраивать практическую медицину на основе постоянно расширяющегося знания [150]. Примером может служить весьма драматичная история исследований АК в постинфарктном периоде [226]: TRENT (TRial of Early Nifedipine Treatment; нифедипин 160 мг/сут.) – без эффекта; SPRINT I, II (Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial I, II; нифедипин 60-120 мг/сут.) – увеличение смертности [227]; MDPIT (Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial; дилтиазем 240 мг/сут.) – повышение ФВ на 1% и снижение смертности больных с ИМ без зубца Q [228], DAVIT-II (Danish Verapamil Infarction Trial II; верапамил 360 мг/сут.) – снижение смертности больных без СН [229], DEFIANT I, II (Doppler Flow and Echocardiography in Functional Cardiac Insufficiency: Assessment of Nisoldipine Treatment I, II; нисолдипин СС 20 мг) – повышение ФВ на 1% и улучшение диастолической функции ЛЖ [230]; V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial; фелодипин 5-10 мг/сут.) – без эффекта. В 1996 году были опубликованы результаты исследования PRAISE I (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), в котором терапия амлодипином пациентов с тяжелой СН ассоциировалась с редукцией смертности от

всех причин (только в подгруппе с неишемической кардиомиопатией). Кажется, что АК полностью "преодолели длинный путь от полного отрицания до успешного дифференцированного применения при НК" [226]. Однако в недавно завершеном исследовании PRAISE-2 установлено, что применение амлодипина не влияет на исходы тяжелой СН даже при использовании вместе с ИАПФ [231]. Возможно, продолжающиеся исследования предоставят необходимую информацию, чтобы определить наконец роль АК при хронической СН, обусловленной ишемической дисфункцией ЛЖ.

В завершении необходимо, хотя бы коротко, упомянуть о **перспективных подходах к фармакологическому лечению СН**, с недоказанной пока в крупных рандомизированных исследованиях эффективностью. К таковым относят метаболическую терапию (предуктал, милдронат и др.) [232-234], применение антагонистов А- и В-рецепторов эндотелина-1 [112], новых позитивных инотропных агентов [235], иммуномодуляторов (например, ингибиторы провоспалительных цитокинов) [73, 124], антагонистов аргинин-вазопрессина [88, 148], ингибиторов нейтральной эндопептидазы [68, 88], а также стимуляцию ангиогенеза и генную терапию [236, 237]

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой потребности в новых эффективных и безопасных методах фармакотерапии больных ИБС, отягощенной СН. Успехи и неизбежные разочарования при разработке таких подходов позволят строить на основе принципов доказательной медицины научно обоснованные программы медицинской реабилитации больных с ишемической дисфункцией ЛЖ.

Реваскуляризация ишемизированного миокарда и другие немедикаментозные методы лечения сердечной недостаточности у больных ИБС

Медикаментозное лечение СН, направленное на инотропную стимуляцию сердца, его разгрузку (объемную, гемодинамическую, нейрогуморальную, миокардиальную) либо оптимизацию метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах не позволяет решить все проблемы, с которыми сталкивается клиницист, приступивший к лечению больного с ишемической дисфункцией ЛЖ. В связи с этим в последние годы при лечении СН у больных ИБС все чаще применяют методы реваскуляризации миокарда.

Наибольшее значение имеют следующие методы реваскуляризации ишемизированного миокарда [56, 237-239]:

1. чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика без стентирования или со стентированием. Эта методика наиболее оправдана при локальном концентрическом некальцифицированном субтоталь-

ном стенозе одной КА (передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, проксимальная часть правой КА) или нескольких последовательных стенозах на протяжении 2 см.

2. аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование. Наложение анастомозов показано у пациентов с выраженным (более 70% просвета сосуда) стенозом всех трех основных КА или ствола левой КА, а также ИМ при осложнении его шоком.

3. Лазерная реваскуляризация миокарда (трансмокардиальная и чрескожная транслюминальная).

4. Ротационная атерэктомия.

По мнению А.Л. Сыркина [13], обсуждение лечения распространенного окклюзирующего коронарного атеросклероза следует начинать именно с решения вопроса о возможности устранения препятствия для коронарного кровотока с помощью ангиопластики или шунтирования, не ссылаясь ни на какие возникающие (главным образом неврачебные) ограничения. Однако у больных с преобладанием в клиническом симптомокомплексе явлений СН над тяжестью проявлений стенокардии мероприятия по хирургической или эндоскопической реваскуляризации становятся оправданными только при выявлении жизнеспособного миокарда, если, конечно, речь не идет о пациентах с однозначно неблагоприятным прогнозом для жизни (например, стеноз ствола левой КА) [28, 236]. Если у этих пациентов не выявлено жизнеспособного миокарда, то успешные аортокоронарное шунтирование или ангиопластика позволят несколько улучшить КЖ, но, к сожалению, не изменят неблагоприятного прогноза (см. схему) [236].



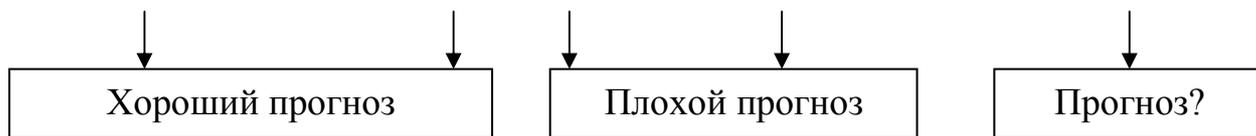


Схема. Оптимальная тактика ведения больных ИБС [236]

По мнению Ю.Н. Беленкова, единственной реальной альтернативой пессимистическому прогнозу для них является **трансплантация сердца** [236]. В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева критериями отбора (с учетом противопоказаний) больных на трансплантацию сердца являются [56]:

- 1) наличие рефрактерной к медикаментозной терапии хронической СН;
- 2) невозможность (и, по-видимому, бесперспективность – прим. ред.) применения реваскуляризации или кардиомиопластики;
- 3) отсутствие коронарного и миокардиального резерва, наличие угрожающих жизни аритмий;
- 4) ограниченная выживаемость без выполнения операции трансплантации сердца.

В случае тяжелой и "рефрактерной" систолической СН некоторым больным показана **операция кардиомиопластики** (динамической, электростимуляционной), которую можно сочетать с резекцией постинфарктной аневризмы [56, 240]. Предлагаются [56] следующие критерии отбора больных на операцию динамической кардиомиопластики:

- 1) преобладание в клиническом симптомокомплексе явлений хронической СН над тяжестью проявлений стенокардии;
- 2) резкое снижение сократительной и насосной функций ЛЖ (ФВ менее 30%);
- 3) неоперабельное поражение КА;
- 4) обширная аневризма ЛЖ с площадью поражения более 25-30%;
- 5) ограниченная выживаемость без выполнения операции динамической кардиомиопластики.

Для пациентов, ожидающих сердечный трансплантат, настоящим спасением может стать имплантация искусственного ЛЖ с кровообращением в обход имеющегося [236].

При отсутствии эффекта фармакологической терапии пациентам с аритмиями, усугубляющими депрессию насосной функции сердца, показана катетерная абляция аритмогенного очага или имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора [56].

И, наконец, необходимо упомянуть о таком методе лечения рефрактерной к медикаментозной терапии СН, как механическое удаление жидкости из организма при ультрафильтрации.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. – М.: "Триада-Х", 2000. – 412 с.
2. Международное руководство по сердечной недостаточности. – Пер. с англ. / Под ред. С.Дж. Болл. - М.: МЕДИА СФЕРА, 1995. – 89 с.
3. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges / A.U. Khand, I Gemmell, A.C. Rankin, J.G. Cleland // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol.22. – P.153-164.
4. Состояние центральной гемодинамики и коррекция нарушений ритма сердца на этапе реабилитации больных ИБС / Л.Д. Сидорова, А.В. Терещенко, Р.А. Жеребятьев, С.В. Труфакин, Л.А. Уколова, С.В. Скворцова // *Терапевт. архив.* - 1996. - № 8. - С.15-19.
5. Management of heart failure among very old persons living in long-term care: has the voice of trials spread? The SAGE Study Group / G. Gambassi, D.E. Forman, K.L. Lapane et al. // *Am. Heart J.* – 2000. - Vol.139. – P.85-93.
6. Murray J.L. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study / J.L. Murray, A.D. Lopes // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P. 1498-1504.
7. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study / K.Ho.L. Kalon, J.L. Pinsky J.L., W.B. Kannel, D. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22 (Suppl. A). – P.6A-13A.
8. Чазов Е.И. Спорные вопросы в проблеме хронической сердечной недостаточности / Е.И. Чазов // *Терапевт. архив.* – 1993. – № 9. – С.4-7.
9. Jennings R.B. Myocardial ischemia – observations, definitions and speculations / R.B. Jennings // *J. Moll. Cell. Cardiol.* – 1970. – Vol.1. – P.345-349.
10. Сидоренко Г.И. К вопросу о классификации ишемической болезни сердца / Г.И. Сидоренко // *Кардиология.* - 1998. – № 11. – С.91-96.
11. Opie L.H. The ever expanding spectrum of ischemic left ventricular dysfunction / L.H. Opie // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* – 1994. – Vol.8. – P.297-304.
12. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца / Ю.Н. Беленков // *Кардиология.* – 1996. – № 1. – С.4-11.
13. Сидоренко Б.А. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // *Кардиология.* – 2000. – № 9. – С.106-119.
14. Шабалин А.В. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы / А.В. Шабалин, Ю.П. Никитин // *Кардиология.* – 1999. – № 3. – С.4-10.
15. Fallavollita J.A. Hypoperfusion-induced contractile failure does not require changes in cardiac energetics / J.A. Fallavollita, J.M.Jr Canty // *Am. J. Physiol.* – 1999. - Vol.276. - P.H1715-H1723.

16. Клиническое значение дисфункции левого желудочка при ишемической болезни сердца / Г.Г. Карнута, В.С. Гасилин, Г.В. Чернышева, Г.Н. Гороховская // Кремлевская медицина. – 1999. – № 2. – С.55-59.
17. Left ventricular dysfunction due to the new ischemic outcomes: stunning and hibernation / R. Ferrari, C. Ceconi, S. Curello et al. // J. Cardiovasc. Pharm. – 1996. – Vol.28. (Suppl.1) – P.S18-S26.
18. Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects / R. Ferrari, C. Ceconi, S. Curello, G. Percoco, T. Toselli, G. Antonioli // Am. Heart J. – 1999. - Vol.138. - P.61-68.
19. Marwick T.H. The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implication / T.H. Marwick // Lancet. – 1997. – Vol.351. – P.815-819.
20. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions / G.R. Heyndrickx, H. Baig, P. Nellens, I. Leusen, M.C. Fishbein, S.F. Uatner // Am. J. Physiol. - 1978. – Vol.234. – P.H653-H659.
21. Bum S. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure / S. Bum, M. Walters, J. Caplin // Postgrad. Med. J. – 1999. - Vol.75. – P.419-421.
22. Сидоренко Б.А. "Спящий миокард" и "оглушенный миокард" как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 1997. – № 2. – С.98-101.
23. Bolli R. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning / R. Bolli, E. Marban // Physiol. Rev. – 1999. - Vol.79. – P.609-634.
24. Литвицкий П.Ф. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда / П.Ф. Литвицкий, В.А. Сандриков, Е.А. Демуров. – М.: Медицина, 1994. – 320с.
25. Gross G.J. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction / G.J. Gross, J.R. Kersten, D.C. Wartier // Ann. Thorac. Surg. – 1999. - Vol.68. – P.1898-1904.
26. Cardiomyocytes from hearts with left ventricular dysfunction after ischemia-reperfusion do not manifest contractile abnormalities / Y. Chandrashekhar, A.J. Prahash, S. Sen, S. Gupta, I.S. Anand // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. - Vol.34. – P.594-602.
27. Swan H.J.C. Left ventricular dysfunction in ischemic heart disease: fundamental importance of the fibrous matrix / H.J.C. Swan // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 1994. – Vol.8. – P.305-312.
28. Беленков Ю.Н. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования / Ю.Н. Беленков, М.А. Саидова // Кардиология. – 1999. – № 1. – С.6-13.
29. Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: "maimed myocardium" / W.E. Boden, W.W. Brooks, C.H. Conrad, O.H.L. Bing, W.B. Hood // Am. Heart J. – 1995. – Vol.130. – P.922-932.
30. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium / S.H. Rahimtoola // Am. Heart J. - 1989. – Vol. 117. – P.211-221.
31. Ferrari R. The search for the hibernating myocardium—have we reached the limit? / R. Ferrari // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1999. - Vol.13. – P.137-1343.
32. Rahimtoola S.H. Concept and evaluation of hibernating myocardium / S.H. Rahimtoola // Annu. Rev. Med. – 1999. - Vol.50. P.75-86.
33. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms / J.J. Bax, F.C. Visser, D Poldermans, A. Elhendy, J.H. Cornel, E. Boersma, R. Valkema, A. Van Lingem, P.M. Fioretti, C.A. Visser // J. Nucl. Med. – 2001. - Vol.42. – P.79-86.
34. New ischemic syndromes / Yellon D.M., Rachimtoola S.H., Opie L.H., editors. – New York.: Lippincott-Raven, 1997. – 236 p.
35. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery

- stenosis: chronic hibernation? / M. Borders, F. Thone, L. Wonters, J. Ausina, B. Shivalkar, W. Flameng // *Cardiovasc. Pathol.* – 1993. – Vol.2. – P.237-245.
36. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis / G.D. Dispersyn, J. Ausma, F. Thone, W. Flameng, J.L. Vanoverschelde, M.A. Allessie, F.C. Ramaekers, M. Borgers // *Cardiovasc. Res.* – 1999. - Vol.43. – P.947-957.
37. Regional alterations in SR Ca(2+)-ATPase, phospholamban, and HSP-70 expression in chronic hibernating myocardium / J.A. Fallavollita, S. Jacob, R.F. Young, J.M.Jr. Canty // *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol.277. – P.H1418-H1428.
38. Camici P.G. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients / P.G. Camici, O. Rimoldi // *Cardiol. Rev.* – 1999. - Vol.7. – P.39-43.
39. Fallavollita J.A. Differential 18F-2-deoxyglucose uptake in viable dysfunctional myocardium with normal resting perfusion: evidence for chronic stunning in pigs / J.A. Fallavollita, J.M.Jr Canty // *Circulation.* – 1999. - Vol.99. - P.2798-2805.
40. Pathophysiology of myocardial hibernation. Implications for the use of dobutamine echocardiography to identify myocardial viability / J.L. Vanoverschelde, A. Pasquet, B. Gerber, J.A. Melin // *Heart.* – 1999. - Vol.82. – (Suppl. 3). – P.III1-III7.
41. Camici P.G. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link / P.G. Camici, D. P. Dutka // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2001. – Vol.280. – P.H929-H936.
42. Contrast-enhanced MRI for quantification of myocardial viability / M.F. Wendland, M. Saeed, G. Lund, C.B. Higgins // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1999. - Vol.10. – P.694-702.
43. Low-level exercise echocardiography detects contractile reserve and predicts reversible dysfunction after acute myocardial infarction: comparison with low-dose dobutamine echocardiography / E.P. Hoffer, W. Dewe, C. Celentano, L.A. Pierard // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. - Vol.34. - P.989-997.
44. Shan K. Assessment of myocardial viability with stress echocardiography / K. Shan, S.F. Nagueh, W.A. Zoghbi // *Cardiol. Clin.* – 1999. - Vol.17. - P.539-553.
45. Stress functional MRI: detection of ischemic heart disease and myocardial viability / U. Sechtem, F.M. Baer, E. Voth, P. Theissen, C.A. Schneider // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1999. - Vol.10. - P.667-675.
46. Efficacy of coronary angioplasty for the treatment of hibernating myocardium / F. Fath-Ordoubadi, K.J. Beatt, N. Spyrou, P.G. Camici // *Heart.* – 1999. - Vol.82. – P.210-216.
47. Viability in chronic ischaemic cardiomyopathy: need for timely revascularisation / P. Chareonthaitawee, E. Barnes, O. Rimoldi, P.G. Camici, M.M. Burke, A. Khaghani // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1999. - Vol.26. – P.1521-1522.
48. Симоненко В.Б. Клинико-морфологические особенности дилатационной и ишемической кардиомиопатии / В.Б. Симоненко, С.А. Бойцов, А.А. Глухов // *Терапевт. архив.* – 1999. – № 12. – С.64-67.
49. Гуреев С.В. Хирургическое лечение ишемической кардиомиопатии: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1997. – 24 с.
50. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* - 1986. – Vol.74. – P.1124-1136.
51. Гурин А.В. Прерывистая ишемия – уникальный адаптивный феномен. Перспектива новых путей фармакологического воздействия / А.В. Гурин, А.И. Молощ, Г.И. Сидоренко // *Кардиология.* - 1997. – № 6. – С.45-52.
52. Шабалин А.Б. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы / А.Б. Ша-

- балин, Ю.П. Никитин // Кардиология. - 1999. - № 3. - С.4-10.
53. Cohen W.V. Ischaemic preconditioning: can the protection be bottled? / W.V. Cohen, J.M. Downey // *Lancet*. - 1993. - Vol.342. - P.6.
54. Халиулин И.Г. Влияние кратковременных эпизодов ишемии на постишемические реперфузионные нарушения сократимости изолированного сердца крысы / И.Г. Халиулин, Д.В. Ущeko // Кардиология. - 1996. - № 10. - С.63-67.
55. Marti Linares S.C. Ischemic preconditioning. Is it always a beneficial phenomenon? / S.C. Marti Linares, V. Pallares Carratala // *Rev. Esp. Cardiol.* - 1999. - Vol.52. - P.429-436.
56. Консервативное лечение хронической сердечной недостаточности в условиях кардиохирургической клиники / Л.А. Бокерия, Л.Г. Рябикина, К.В. Шаталов, Р.А. Мовсесян // Кардиология. - 1998. - № 1. - С.4-9.
57. Беленков Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность*. - 2000. - № 2. - С.40-44.
58. Визир В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Терапевт. архив*. - 2000. - № 4. - С.77-80.
59. Packer M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease / M. Packer // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol.71. - P.3C-11C.
60. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β -адреноблокаторов / В.Ю. Мареев // Кардиология. - 1998. - № 12. - С.4-11.
61. Gavras H. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure / H. Gavras, H.R. Brunner // *Hypertension*. - 2001. - Vol.37. - P.342-345.
62. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease / T. Unger // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol.139. - P.S2-S8.
63. Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol.342. - P.145-153.
64. Califf R.M. Cardiac protection: evolving role of angiotensin receptor blockers / R.M. Califf, J.N. Cohn // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol.139. - P.S15-S22.
65. Pfeffer M.A. Enhancing cardiac protection after myocardial infarction: rationale for newer clinical trials of angiotensin receptor blockers / M.A. Pfeffer // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol.139. - P.S23-S28.
66. Braunwald E. ACE inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol.325. - P.351-353.
67. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных с застойной сердечной недостаточностью / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Н.Е. Борисов, В.С. Моисеев // Кардиология. - 1998. - № 2. - С.43-46.
68. Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция в эру ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов // Кардиология. - 2001. - № 12. - С.4-13.
69. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction L. Kyne, J.M. Hausdorff, E. Knight et al. // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol.139. - P.94-100.
70. Parmley W.W. Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture / W.W. Parmley // *Mayo. Clin. Proc.* - 2000. - Vol.75. - P.111-118.
71. Prolonged stability of endogenous cardiotrophin-1 in whole blood / P.F. Downie, S. Talwar, I.B. Squire, J.E. Davies, L.L. Ng // *Metabolism*. - 2001. - Vol.50. - P.237-240.
72. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tu-

mor necrosis factor-alpha / L. Agnoletti, S. Curello, T. Bachetti, F. Malacame, G. Gaia, L. Comini, M. Volterrani, P. Bonetti, G. Parrinello, M. Cadei, P.G. Grigolato, R. Ferrari // *Circulation*. – 1999. – Vol.100. – P.1983-1991.

73. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков, Д. Фукс // *Кардиология*. – 1999. – № 3. – С.66-73.

74. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent / S. Guerra, A. Leri, X. Wang, N. Finato, C. Di Loreto, C.A. Beltrami, J. Kajstura, P. Anversa // *Circ. Res.* – 1999. – Vol.85. – P.856-866.

75. Schaper J. The role of cell death in heart failure / J. Schaper, A. Elsasser, S. Kostin // *Circ. Res.* – 1999. – Vol.85. – P.867-869.

76. Williams R.S. Apoptosis and heart failure / R.S. Williams // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.341. – P.759-760.

77. Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов при нарушении синтеза белка / Л.М. Непомнящих // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. – 2001. – № 1. – С.11-21.

78. Сторжаков Г.И. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности / Г.И. Сторжаков, Д.Б. Утешев // *Сердечная недостаточность*. – 2000. – № 4. – С.131-134.

79. Беленков Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность*. – 2000. – № 4. – С.135-138.

80. Struijker Boudier H.A.J. Pharmacology of cardiac and vascular remodeling / H.A.J. Struijker Boudier, J.F.M. Smits, J.G.R. De Mey // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1995. – Vol.35. – P.509-539.

81. Терещенко С.Н. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, В.С. Моисеев // *Терапевт. архив*. – 2000. – № 4. – С.75-77.

82. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population / P.M. Frossard, S.H. Hill, Y.I. Elshahat, E.N. Obineche, A.M. Bokhari, G.G. Lestrington, A. John, A.M. Abdulle // *Clin. Genet.* - 1998. – Vol.54. – P. 285-293.

83. Stajszczyk M. The role of DNA polymorphism in the renin-angiotensin system and the pathogenesis of cardiovascular diseases / M. Stajszczyk, J. Gminski // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 1997. – Vol.51. – P.171-183.

84. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности / В.Г. Флоря // *Кардиология*. - 1997. – № 5. - С.63-67.

85. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. - 1990. – Vol.81. - P.1161-1172.

86. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка. Должны ли мы расширить или сузить концепцию? / Ю.Н. Беленков // *Современные принципы лечения коронарной недостаточности и ее осложнений: материалы симпозиума*. – М., 1996. – С.6-7.

87. Jugditt B.I. Nitrates and left ventricular remodeling / B.I. Jugditt // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol.81. (Suppl. A). – P.57A-67A.

88. Кириченко А.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность у больных после инфаркта миокарда: механизм развития и возможные методы коррекции / А.А. Кириченко // *Русский медицинский журнал*. – 1998. – № 14. – С.914-918.

89. Cohn J.N. Effect of the calcium antagonists felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III / J.N. Cohn, S. Ziesch, R. Smith // *Circulation*. – 1997. – Vol.96. – P.856-863.

90. Пархоменко А.Н. Ранняя и поздняя постинфарктная дилатация левого желудочка: связь с электрофизиологическими нарушениями и риском развития желудочковых тахикардий / А.Н. Пархоменко // Терапевт. архив. – 1997. – № 6. – С.55-59.
91. Gillis A. Effects of left ventricular dysfunction on the circadian variation of ventricular premature complex in healed myocardial infarction / A. Gillis, R. Peters, L. Mitchell // Amer. J. Cardiol. - 1992. - Vol.69. – N.12. - P.1009-1014.
92. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1996. – № 12. – С.4-12.
93. Калюжин В.В. Депрессия суточной дисперсии синусового ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, М.А. Малеева // Терапевт. архив. - 2000. - № 9. – С.44–47.
94. Clinical significance of variability of ventricular late potentials detected before discharge in patients after myocardial infarction / L.M. Kozar, K.M. Cheriparambil, D.R. Schifter, B.I. Saul, C.V. Reddy // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139 (Pt 1). – P.134-141.
95. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure / M. Galinier, A. Pathak, J. Fourcade, C. Androdias, D. Curnier, S. Varnous, S. Boveda, P. Massabuau, M. Fauvel, J.M. Senard, J.P. Bounhoure // Eur. Heart J. – 2000. – Vol.21. – P.475-482.
96. Dynamics of low-frequency R-R interval oscillations preceding spontaneous ventricular tachycardia / V. Shusterman, B. Aysin, R. Weiss et al. // Am. Heart J. – 2000. - Vol.139. - P.126-133.
97. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications / S. Lucreziotti, A. Gavazzi, L. Scelsi, C. Inerra, C. Klersy, C. Campana, S. Ghio, E. Vanoli, L. Tavazzi // Am. Heart J. - 2000. – Vol.139. – P.1088-1095.
98. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction / H.V. Huikuri, T.H. Mykikallio, C.K. Peng, A.L. Goldberger, U. Hintze, M. Miller // Circulation. - 2000. – Vol.101. - P.47-53.
99. Ольбинская Л.И. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-монокитратом / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, А.В. Ушакова // Кардиология. – 2001. - № 3. – С.29-32.
100. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2001. - № 5. – С.100-101.
101. Елисеев О.М. Подавление ангиотензинпревращающего фермента и ишемия миокарда / О.М. Елисеев // Терапевт. архив. – 1999. – № 3. – С.73-76.
102. Кудряшова О.Ю. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затеищikov, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 8. – С.65-74.
103. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Д.А. Затеищikov, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова, В.Г. Баринов, Т.Е. Цимбалова, Е.М. Носенко, В.П. Седов, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 6. – С.14-17.
104. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zavadzki // Nature. – 1980. – Vol.288. – P.373-376.
105. John S. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential

- mechanisms and differences / S. John, R.E. Schmieder // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol.18. – P.363-374.
106. L-arginine increases exercise-induced vasodilatation of the forearm in patients with heart failure / T. Kubota, T. Imaizumi, J.I. Oyama et al. // *Japanese Circulation J.* – 1997. – Vol.61. – P.471-480.
107. Love M.P. Endothelin in heart failure: a promising therapeutic target? / M.P. Love, J.J.V. McMurray // *Heart.* – 1997. – Vol.77. – P.93-94.
108. Prognostic value of plasma endothelin-I in patients with chronic heart failure / F. Pousset, R. Isnard, P. Lechat et al. // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol.18. – P.254-258.
109. Curzen N.P. Endothelin-I and the cardiovascular system / N.P. Curzen, S. Kaddura // *British J. Cardiol.* – 1996. – Vol.4. – P.75-82.
110. Визир В.А. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Клинич. медицина.* – 2000. – № 7. – С.36-39.
111. Peripheral vascular remodelling as a mechanisms of exercise limitation in patients with chronic heart failure / V. Florya, V. Mareyev, Yu. Belenkov et al. // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol.19. (Suppl. A). – P.65.
112. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure / T. Mishima, M. Tanimura, G. Suzuki et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. - Vol.35. – P.222-229.
113. World Health Organisation: The constitution of the World Health Organisation // *WHO Chronicle.* – 1947. – Vol.1. – P.29-45.
114. Влияние темпов реабилитации на психологический статус и качество жизни больных инфарктом миокарда / А.Б. Хадзегова, Т.А. Айвазян, В.П. Померанцев, Ю.А. Васюк, А.А. Gabrielyan, Е.Н. Ющук // *Терапевт. архив.* – 1997. – № 11. – С.62-65.
115. Либис Р.А. Показатели качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью / Р.А. Либис, Я.И. Коц // *Кардиология.* – 1995. – № 11. – С.13-17.
116. Сыркин А.Л. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца – стабильной стенокардией напряжения / А.Л. Сыркин, Е.А. Печорина, С.В. Дриницина // *Клинич. медицина.* – 1998. – № 6. – С.52-58.
117. Качество жизни у больных инфарктом миокарда / В.П. Померанцев, А.Б. Хадзегова, Т.А. Айвазян, Ю.А. Васюк // *Кардиология.* - 1996. – № 3. - С.70-74.
118. Петрова М.М. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда / М.М. Петрова, Т.А. Айвазян, С.А. Фандюхин // *Кардиология.* – 2000. – № 2. – С.65-66.
119. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.Г. Гладков, В.П. Зайцев, Д.М. Аронов, М.Г. Шарфнадель // *Кардиология.* – 1982. – № 2. – С.100-103.
120. Качество жизни больных после аортокоронарного шунтирования / Ю.Н. Замотаев, В.А. Косов, Ю.В. Мандрыкин, И.И. Папикян // *Клинич. медицина.* – 1997. – № 12. – С.33-35.
121. Качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда / В.М. Провоторов, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский, О.Д. Алехина, Т.И. Грекова // *Клинич. медицина.* – 1998. – № 11. – С.25-7.
122. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода / А.Б. Хадзегова, Т.А. Айвазян, В.П. Померанцев, Ю.А. Васюк, А.А. Gabrielyan, Е.Н. Ющук // *Кардиология.* – 1997. – № 1. – С.37-40.
123. Психологический тип личности как фактор риска в патогенезе ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, А.П. Заев, В.М. Фомина, О.Ф. Алексеева, Т.П. Хованская, Г.Н. Щукина

// Кардиология. – 1991. – № 7. – С.102-105.

124. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors / A.S. Everson, J. Kauhanen, G.A. Kaplan et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol.146. – P.142-152.

125. Mental stress – induced myocardial ischemia and cardiac events / M. Jiang, M. Babyak, D.S. Krantz et al. // *JAMA.* – 1996. – Vol.275. – P.1651-1656.

126. Винокур В.А. Влияние антидепрессантов на липидный метаболизм и клиническое течение ИБС / В.А. Винокур, Ю.М. Губачев // *Терапевт. архив.* – 1994. – № 9. – С.76-79.

127. Винокур В.А. Взаимосвязь социально-психологических факторов и гиперфибриногенемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / В.А. Винокур // *Кардиология.* – 2001. – № 8. – С.62-68.

128. Влияние психосоматических нарушений у больных нестабильной стенокардией на сывороточные липиды и показатели перекисного окисления липидов / А.В. Говорин, И.В. Неверов, Н.В. Говорин, А.И. Герасимович, С.Н. Чабан, С.Н. Молчанов, А.П. Филев // *Рос. мед. журн.* – 1992. – № 4. – С.9-11.

129. Шпак Л.В. Состояние гемодинамики, эмоциональные расстройства и отношение личности к болезни при лечении нарушений сердечного ритма в амбулаторных условиях / Л.В. Шпак, А.Г. Кононова // *Кардиология.* – 1999. – № 4. – С.33-37.

130. Гнедов Д.А. Клинико-психологические особенности больных стенокардией напряжения и избыточное отложение жира / Д.А. Гнедов // *Терапевт. архив.* – 2000. – № 1. – С.22-25.

131. Калюжин В.В. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Д.Ю. Камаев // *Кардиология.* – 2001. – № 4. – С.58.

132. Качество жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по материалам XVI, XVII, XVIII и XIX конгрессов Европейского общества кардиологов) / О.Б. Степура, Л.С. Пак, Е.В. Акатова, О.О. Мельник, А.И. Мартынов // *Кардиология.* – 1998. – № 10. – С.62-65.

133. Predictors of quality of life after hospital admission for heart attack or angina / R.F. Heller, L. Lim, L. Valenti et al. // *Int. J. Cardiol.* – 1997. – Vol.59. – P.161-166.

134. Тепляков А.Т. Ишемия и инфаркт миокарда. Ранняя диагностика, патогенез, клиника, рациональное восстановительное лечение / А.Т. Тепляков, А.А. Гарганеева. - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. - 407 с.

135. Glassman S.J. Cardiopulmonary rehabilitation and cancer rehabilitation. 1. Cardiac rehabilitation / S. J. Glassman, I.G. Rashbaum, W.C. Walker // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2001. – Vol.82. – P.S47-S51.

136. Николаева Л.Ф. Реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей. В 4-х т. / Под ред. Е.И. Чазова.* – М.: Медицина, 1992. – Т.4. – С.326-335.

137. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе / Д.М. Аронов // *Кардиология.* – 1998. – № 8. – С.69-80.

138. Perk J. Cardiac rehabilitation: application in aviation cardiology / J. Perk // *Eur. Heart J.* – 1999. (Suppl. 1). – P.D118-121.

139. WHO. The rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report on a seminar. – Copenhagen, 1969.

140. Беленков Ю.Н. Реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью /

- Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1999. – № 4. – С.4-7.
141. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome / R. Belardinelli, D. Georgion, G. Cianci, A. Purcaro // *Circulation*. – 1999. – Vol.99. – P.1173-1182.
142. Малахович Е.В. Эффективность ингибитора АПФ эналаприла во вторичной профилактике постинфарктной дисфункции сердца и недостаточности кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2000. – 23с.
143. Merz N.B.C. Remodeling cardiac rehabilitation into secondary prevention programs / N.B.C. Merz, A. Rozanski // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 132. – P.418-427.
144. Economic evaluation of cardiac rehabilitation soon after acute myocardial infarction / N. Oldridge, W. Furlong, D. Feeny et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol.72. – P.154-161.
145. Peterson E.D. Risk stratification after myocardial infarction / E.D. Peterson, L.J. Shaw, R.M. Califf // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol.126. – P.561-582.
146. Randomized trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lesperance, R.H. Prince et al. // *Lancet*. – 1997. – Vol.350. – P.473-479.
147. Преображенский Д.В. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (Обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть I. / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко // *Кардиология*. – 2000. – № 3. – С.52-60.
148. Рабочая группа по проблеме сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов. Лечение сердечной недостаточности // *Русский медицинский журнал*. – 1999. – Приложение. – С.3-22.
149. Власов В.В. Полвека рандомизированных испытаний / В.В. Власов // *Кардиология*. – 1998. – № 11. – С.4-8.
150. Гиляревский С.Р. Разрыв между доказанным и недоказанным в медицине: решенные и нерешенные проблемы лечения хронической сердечной недостаточности / С.Р. Гиляревский // *Международный журнал медицинской практики*. – 2000. – № 4. – С.38-40.
151. Мареев В.Ю. Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев // *Кардиология*. – 1997. – № 12. – С.4-9.
152. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности на рубеже веков. Становятся ли положения доказательной медицины доказательствами для практикующих врачей / В.Ю. Мареев // *Кардиология*. – 2000. – № 12. – С.4-11.
153. Therapy of heart failure with ACE inhibitors - "evidence-based medicine" and clinical reality / J. Auer, R. Berent, A. Kirchgatterer, T. Weber, H. Mayr, E. Maurer, B. Eber // *Wien. Med. Wochenschr.* - 1999. – Vol.149. – P.587-592.
154. Swedberg K. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I / K. Swedberg, J. Kjekshus, S. Snapin // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol.20. – P.136-139.
155. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol.327. – P.685-691.
156. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 1991. – Vol.325. - P.293-302.
157. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic heart

- failure / J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol.325. – P.303-310.
158. Pfefer M.A. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial / M.A. Pfefer, E. Braunwald, L.A. Moye // *N. Engl. J. Med.* - 1992. – Vol. 327. - P.669-677.
159. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet.* – 1993. – Vol.342. – P.821-828.
160. Kober L. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / L. Kober, C. Torp-Pederson, J.E. Carlsen // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.333. – P.1670-1676.
161. Which patients benefit from angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction? Results of one-year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) / W.H. Van Gilst, J.H. Kingma, K.H. Peels et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol.28. – P.114-121.
162. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction / S.G. Foy, I.G. Grosier, J.G. Turner et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol.73. – P.1180-1186.
163. ISIS-4 Collaborative Group. Fourth International Study of Infarct Survival // *Lancet.* – 1995. – Vol.345. – P.669-685.
164. Komajda M. L'etude ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival); justification et objectifs / M. Komajda, M.C. Wilmart, E. Thibout // *Arch. Mol. Coeur. Vaiss.* – 1994. – Vol.87. – S.45-50.
165. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceriltrinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1994. – Vol.343. – P.1115-1122.
166. Hall A.S. Follow-up study of patients randomly allocated to ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study / A.S. Hall, G.D. Murray, S.G. Ball // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P.1493-1497.
167. ACC/AHA. Guidelines for the evaluation and management of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol.26. – P.1376-1398.
168. National Heart Foundation of New Zealand, Cardiac Society of New Zealand, Royal New Zealand College of General Practitioners Working Party. New Zealand guidelines for the management of chronic heart failure // *N. Z. Med. J.* – 1997. – Vol.110. – P.99-107.
169. Reasons for underused of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction / B.A. Bart, W.A. Gattis, S.J. Diem, C.M. O'Connor // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol.79. – P.1118-1120.
170. Missouri C.G. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of heart failure in hospital practice / C.G. Missouri, G.A. MacGregor // *Postgrad. Med. J.* – 1997. – Vol.73. – P.409-411.
171. Andersson R.G.G. Antiatherosclerotic and antihypertrophic effects of ACE inhibitors – mechanisms of action / R.G.G. Andersson, K. Persson // *ACE Inhibition.* – 1994. – Vol.3. – P.20-22.
172. Curzen N.P., Fox K.M. Do ACE inhibitors modulate atherosclerosis? / N.P. Curzen, K.M. Fox // *Eur Heart J.* – 1997. – Vol.18. – P.1530-1535.
173. Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in treatment of atherosclerosis / B. Pitt // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol.16. (Suppl. K). – P.49-54.

174. Шубик Ю.В. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в лечении желудочковых аритмий / Ю.В. Шубик, И.Е. Михайлова // Кардиология. – 1997. – № 7. – С.77-80.
175. Bagger H. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation following acute myocardial infarction / H. Bagger, O. Pedersen, L. Kober // Circulation. - 1997. - Vol.96. - P.71-75.
176. Cleland J.G.F. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from AIRE Study Investigators / J.G.F. Cleland, L. Erhardt, G. Murray // Eur. Heart J. – 1997. – Vol.18. – P.41-51.
177. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials / M.J. Domanski, D.V. Exner, C.B. Bordowf et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol.33. - P.598-604.
178. Визир В.А. Влияние берлиприла на состояние кардиогемодинамики, нейрогуморальный статус и активность процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов у больных с сердечной недостаточностью / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевт. архив. – 1999. – № 8. – С.13-17.
179. Шафер М.Ж. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией, с сохраненной функцией левого желудочка / М.Ж. Шафер, В.Ю. Мареев // Кардиология. - 1999. – № 1. - С.75-79.
180. Pitt B. The potential use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hyperlipidemia / B. Pitt // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol.79. – P.24-28.
181. Каган-Пономарев И.Я. Благоприятное влияние длительной терапии каптоприлом на гемостаз / И.Я. Каган-Пономарев, А.Б. Добровольский // Кардиология. - 1996. – № 5. - С.67-69.
182. Преображенский Д.В. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть II / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 4. – С.67-76.
183. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison // Eur. Heart J. – 1998. – Vol.19. – P.481-489.
184. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение (учебное пособие) / А.Т. Тепляков, В.В. Калужин, Т.А. Степачева, Е.В. Малахович, Н.И. Тарасов. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. – 60 с.
185. Застойная хроническая сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, И.М. Шастунова, А.Ю. Александрова // Кардиология. – 2001. – № 1. - С.85-91.
186. Ивлева А.Я. Фармакоэкономическое обоснование для применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в постинфарктном периоде / А.Я. Ивлева // Кардиология. – 1999. – № 3. – С.74-78.
187. Cost-effectiveness of different ACE inhibitor treatment scenarios post-myocardial infarction / J.J.V. McMurray, A. McGuire, A.P. Davie et al. // Eur. Heart J. – 1997. – Vol.18. – P.1411-1415.
188. Swedberg K. The value of angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of patients with left ventricular dysfunction, heart failure or after acute myocardial infarction / K. Swedberg, N. Sharpe // Eur. Heart J. – 1996. – Vol.17. – P.1306-1311.
189. Erhardt L. ACE inhibitors before or after heart failure? / L. Erhardt // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol.49. – P.S19-S28.
190. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial in-

- farcion. Results of the Cooperative Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) / K. Swedberg, P. Held, J. Kjekshus, K. Rasmussen // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol.327. – P.678-684.
191. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при сердечной недостаточности: от научных исследований к повседневной практике / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, Е.В. Константинова, Н.А. Пожарская, М.О. Даниелян // *Терапевт. архив.* – 2000. – № 4. – С.69.-71.
192. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 1997. – Vol.336. - P.525-533.
193. Increased mortality in elderly individuals receiving digoxin therapy: results from the Bronx longitudinal aging study / R. Eberhardt, W. Frishman, A. Landau et al. // *Card. Elderly.* – 1995. – Vol.3. – P.177-182.
194. The Digitalis Subcommittee of the Multicenter post-infarction research group. The mortality risk associated with digitalis treatment after myocardial infarction // *Cardiovasc. Drug. Ther.* – 1987. – Vol.1. – P.125-132.
195. Сравнительная эффективность эналаприла и дигоксина в лечении больных с умеренными и тяжелыми стадиями хронической сердечной недостаточности и синусовым ритмом: двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, Н.А. Бакланова, Ю.Н. Беленков // *Кардиология.* – 1999. – № 3. – С.11-18.
196. Packer M. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors / M. Packer, M. Gheorghade, J.B. Young // *N. Engl. Med.* - 1993. – Vol.329. - P.1-7.
197. Uretsky B. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial / B. Uretsky, J.B. Young, F.E. Shahidi // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol.22. - P.955-962.
198. McMurray J. Digoxin and heart failure / J. McMurray // *Lancet.* – 2000. - Vol.355. - P.69-70.
199. Packer M. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure / Packer M., Cohn J.N. / M. Packer, J.N. Cohn // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol.83. – P.1A-38A.
200. Davies M.K. ABC of heart failure. Management: diuretics, ACE inhibitors and nitrates / M.K. Davies, C.R. Gibbs, G.Y.H. Lip // *B.M.J.* – 2000. – Vol.320. – P.428-431.
201. Effects of short-acting and long-acting loop diuretics on heart rate variability in patients with chronic compensated congestive heart failure / H. Tomiyama, T. Nakayama, G. Watanabe et al. // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol.137. – P.543-548.
202. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.341. – P.709-717.
203. Glick G. Spironolactone in patients with heart failure / G. Glick // *N. Engl. J. Med.* – 2000. - Vol.342. – P.133.
204. Vanpee D. Spironolactone in patients with heart failure / D. Vanpee, C. Swine // *N. Engl. J. Med.* – 2000. - Vol.342. – P.133.
205. Использование блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения левожелудочковой недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда / Я.И. Коц, Л.В. Лебедянцев, Р.И. Сайфутдинов, В.В. Бобылев // *Кардиология.* – 2001. – № 1. - С.30-33.
206. Pitt B. Randomised trial of losartan versus captopril in patients with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) / B. Pitt, R. Segal, F.A. Martinez // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. –

P.747-752.

207. Yusuf S. Effects of candesartan, enalapril or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) / S. Yusuf, A.P. Maggioni, J.L. Rouleau // *Circulation*. – 1997. - Vol.96. (Suppl. I). – P.1452.
208. Richardson M., Cockburn N., Cleland J.G.F. Update of recent clinical trials in heart failure and myocardial infarction / M. Richardson, N. Cockburn, J.G.F. Cleland // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol.1. – P. 109-115.
209. Effect of vasodilator therapy on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT) / J.N. Cohn, D.G. Archibald, S. Ziesche et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol.314. – 1547-1552.
210. Клиническая эффективность карведилола у больных с тяжелой сердечной недостаточностью / М.Ю. Ситникова, О.О. Большакова, И.С. Бродская, С.Н. Козлова, А.Н. Крутиков, Е.В. Шляхто // *Терапевт. архив*. - 2001. - № 1. - С.46-49.
211. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and a meta regression / N. Freemantle, J. Cleland, P. Young et al. // *B.M.J.* – 1999. – Vol.318. – P.1730-1737.
212. Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol / J.E. Sanderson, S.K. Chan, G. Yip, L.Y. Yeung, K.W. Chan, K. Raymond, K.S. Woo // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol.34. – P.1522-1528.
213. Bristow M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure / M.R. Bristow // *Circulation*. – 2000. – Vol.101. – P.558-569.
214. Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study / J.L. Lin, H.L. Chan, C.C. Du, I.N. Lin, C.W. Lai, K.T. Lin, C.P. Wu, Y.Z. Tseng, W.P. Lien // *Am. Heart J.* - 1999. – Vol.137. – P.658-665.
215. Potential risk of beta-blockade withdrawal in congestive heart failure due to abrupt autonomic changes / H. Tygesen, B. Andersson, A. Di Lenarda, B. Rundqvist, G. Sinagra, A. Hjalmarson, F. Waagstein, B. Wennerblom // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol.68. – P.171-177.
216. Мартынов А.И. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов / А.И. Мартынов, Ю.А. Васюк, М.В. Копелева, П.В. Крикунов // *Кардиология* 2001. - № 3. – С.79-83.
217. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet*. – 1999. – Vol.353. – P.2001-2006.
218. The BEST Steering Committee. Design of Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST) // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol.75. – P.1220-1223.
219. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. – 1999. – Vol.353. – P.9-13.
220. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure / M.R. Bristow, E.M. Gilbert, W.T. Abraham, K.F. Adams, M.B. Fowler, R.E. Hershiberger, S.H. Kubo, K.A. Narahara, H. Ingersoll, S. Krueger, S. Young, N.H. Shusterman // *Circulation*. – 1996. – Vol.94. – P.2807-2816.
221. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial / M. Packer, W.S. Colucci, J.D. Sackner-Bernstein, C.S. Lang, D.A. Goldscher, I. Freeman, M.L. Kukin, V. Kinhal, S.T. Yong, M.A. Lukas, N.H. Shusterman // *Cir-*

ulation. – 1996. – Vol.94. – P.2793-2799.

222. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease // *Lancet*. – 1997. – Vol.349. – P.375-380.

223. Effect of carvedilol on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / M. Packer, M.R. Bristow, J.N. Cohn, W.C. Collucci, M.B. Fowler, E.M. Gilbert, N.H. Shusterman // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol.334. – P.1349-1355.

224. Marked suppression of renin levels by beta-receptor blocker in patients treated with standard heart failure therapy: a potential mechanism of benefit from beta-blockade / S.R. Holmer, C. Hengstenberg, B. Mayer, S. Engel, H. Lowel, G.A. Riegger, H. Schunkert // *J. Intern. Med.* – 2001. – Vol.249. – P.167-172.

225. Sackner-Bernstein J.D. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade / J.D.Sackner-Bernstein, D.M. Mancini // *JAMA*. – 1995. – Vol.274. – P.1462-1467.

226. Мазур Н.А. Влияние каптоприла, амлодипина и пропранолола на ремоделирование левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда / Н.А. Мазур, В.Е. Черевко // *Русский медицинский журнал*. – 1998. – № 14. – С.919-922.

227. Goldbourt U. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial II / U. Goldbourt, S. Behar, H. Reicher-Reiss // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol.153. – P.345-353.

228. MDPIT study – Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol.319. – P.385-392.

229. Fischer Hansen J. Postinfarct prophylaxis by calcium antagonists // *Myocardial protection by calcium antagonists*. - New York: Authors' Publishing House, 1994. – P.98-111.

230. The DEFIANT-II Research Group. Doppler flow and echocardiography in functional cardiac insufficiency: assessment of nisoldipine therapy // *Results of the DEFIANT-II study* // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol.18. – P.31-40.

231. Грацианский Н.А. Применение амлодипина не влияет на исходы тяжелой сердечной недостаточности / Н.А. Грацианский // *Кардиология*. – 2000. – № 5. – С.53.

232. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский, А.А. Соколов, А.Т. Тепляков и др. // *Кардиология*. - 2000. – № 6. – С.69-74.

233. Терещенко С.Н. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, О.С. Акимова, И.В. Демидова // *Кардиология*. – 1999. – № 9. – С.48-52.

234. Effect of trimetazidine on ischemic coronary artery disease / C. Lu, P. Dabrowski, G. Fragasso, S.L. Chierchia // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P.898-901.

235. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels / J.R. Kersten, M.W. Montgomery, P.S. Pagel, D.C. Warltier // *Anesth. Analg.* – 2000. - Vol.90. - P.5-11.

236. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции / Ю.Н. Беленков // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – № 17 (репринт). – С.3–8.

237. Метелица В.И. Реваскуляризация миокарда и медикаментозное лечение ишемической

- болезни сердца / В.И. Метелица, Р.Г. Оганов // Терапевт. архив. – 2000. – № 3. – С.41-46.
238. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Чазов // Терапевт. архив. – 2000. - № 9. – С.5-9.
239. Соловьев Г.М. Актуальные вопросы хирургического лечения ишемической болезни сердца / Г.М. Соловьев, О.Ю. Шаенко // Кардиология. – 1997. - № 4. – С.76-79.
240. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко – Томск, 1998. – 656 с.

Список сокращений

- АГ - артериальная гипертензия
 АК – антагонист(ы) кальция
 ВРС – вариабельность ритма сердца
 ЖНР – желудочковые нарушения ритма
 ИАПФ – ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КА - коронарная артерия
 КДО - конечный диастолический объем
 КСО - конечный систолический объем
 ЛЖ – левый желудочек
 НК - недостаточность кровообращения
 ПОЛ - перекисное окисление липидов
 ППЖ - поздние потенциалы желудочков
 РАС - ренин-ангиотензиновая система
 СМ ЭКГ - суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
 СН - сердечная недостаточность
 СУ ЭКГ - сигнал усреднённая ЭКГ
 ТФН – толерантность к физической нагрузке
 УО – ударный объем
 ФВ – фракция выброса
 ФК - функциональный класс
 ЭхоКГ – эхокардиография

ОГЛАВЛЕНИЕ

- ✓ Основной спектр ишемической дисфункции сердца3
- ✓ Эволюция взглядов и современная концепция патогенеза
сердечной недостаточности..... 11
- ✓ Постинфарктное ремоделирование левого желудочка:

связь с развитием систолической и диастолической дисфункций и нарушениями ритма сердца	15
✓ Роль дисфункции эндотелия артерий в развитии и клинической манифестации сердечной недостаточности	18
✓ Качество жизни больных с постинфарктным кардиосклерозом	20
✓ Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда, отягощенный сердечной недостаточностью.....	24
✓ Основы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда	24
✓ Возможности фармакологической коррекции хронической сердечной недостаточности у больных ИБС	27
✓ Реваскуляризация ишемизированного миокарда и другие немедикаментозные методы лечения сердечной недостаточности у больных ИБС	36
✓ Список литературы	39
✓ Список сокращений	53

Сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца:
факты, предположения и спекуляции

В.В. Калюжин – доктор медицинских наук

А.Т. Тепляков – доктор медицинских наук

О.В. Калюжин – доктор медицинских наук

Учебное пособие для преподавателей ВУЗов, врачей, аспирантов,
ординаторов, интернов и студентов

Корректор И.А. Зеленская

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СГМУ

Заказ № _____ Тираж _____ экз