

Современные подходы к лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда

А.И. Дядык, А.Э. Багрий

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Лечение больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), продолжает оставаться одной из приоритетных задач кардиологии [1-4, 6, 21]. Постинфарктные пациенты характеризуются повышенным риском развития повторных ИМ, внезапной смерти, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой и общей летальности. Наиболее высокая частота сердечно-сосудистых осложнений имеет место в течение первого полугодия после перенесенного ИМ и, особенно, в течение первого месяца. Так, в первые 6 месяцев после ИМ развиваются более 70% от общего числа нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и насчитывается около 50% случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, а в первый месяц – число сердечно-сосудистых осложнений в 10 раз превышает ежемесячное среднее их количество в течение последующего года [3, 7, 8, 12].

В современной кардиологической практике тактика ведения постинфарктных больных определяется общепризнанными международными рекомендациями, базирующимися на результатах крупномасштабных контролируемых исследований [21, 31, 54, 64, 82]. Использование разработанных в этих рекомендациях подходов в практике лечения пациентов, перенесших ИМ, позволяет существенно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений и улучшить прогноз [21, 66]. Однако как в нашей стране, так и за рубежом, отмечается недостаточная ориентированность практикующих кардиологов и терапевтов общего профиля в принципах ведения лиц, перенесших ИМ, что ведет к неудовлетворительной преемственности лечебной тактики между стационарным и поликлиническим этапами, назначению неадекватных лечебных режимов, а следовательно, их низкой эффективности [21, 51, 66].

В настоящем сообщении обсуждаются современные подходы к лечению постинфарктных больных, основу которых составляют опубликованные в последние годы международные рекомен-

дации. Вопросы, касающиеся ведения отдельных категорий постинфарктных пациентов с наличием различных осложнений (сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, аневризм, внутрисполостного тромбообразования и др.), не являются предметом рассмотрения данного сообщения.

А. Общие принципы ведения постинфарктных больных

Лечебные мероприятия у постинфарктных больных, направленные на вторичную профилактику ИМ и снижение сердечно-сосудистой летальности, объединяют ряд стратегических подходов, включающих [20, 21, 66]:

– **Устранение или коррекцию факторов риска** (курение, употребление алкоголя, ожирение, гиподинамия, чрезмерное употребление поваренной соли и воды, артериальная гипертензия, гипер- и дислипидемия, сахарный диабет), что однозначно признается одним из краеугольных камней в лечении постинфарктных больных;

– **Преемственность медикаментозной терапии, проводимой перед и после выписки из стационара.** Выбор лечебной программы при выписке из стационара должен быть строго индивидуализирован в соответствии с особенностями перенесенного ИМ, наличием ангинального синдрома и факторов сердечно-сосудистого риска, состоянием гемодинамики и уровнями артериального давления (АД), наличием аритмий и их характером [20, 21, 36, 62, 66];

Пролонгированную медикаментозную терапию с использованием различных классов медикаментозных средств (антиромбоцитарных, в-адреноблокаторов, гиполипидемических, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), направленных на вторичную профилактику ИМ и снижение риска сердечно-сосудистой летальности [12, 20, 21, 23, 31, 66].

Б. Длительная медикаментозная терапия, направленная на увеличение выживаемости постинфарктных больных

Антитромбоцитарные препараты и пероральные антикоагулянты

Аспирин. Сегодня среди антитромбоцитарных агентов аспирин является наиболее хорошо изученным, дешевым и относительно безопасным препаратом [20, 83]. Его рассматривают в качестве «золотого стандарта» при оценке эффективности других антитромбоцитарных препаратов [20]. Благоприятное влияние аспирина на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях документировано многочисленными исследованиями. В качестве примеров можно привести данные двух крупнейших мета-анализов, опубликованных в 1988 и 1994 гг. группой Antiplatelet Trialist's Collaboration [17, 18] и включавших более сотни рандомизированных исследований применения антитромбоцитарных препаратов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этих мета-анализах отмечено значимое снижение частоты нефатальных ИМ, инсультов, внезапной смерти, существенное уменьшение сердечно-сосудистой и общей летальности под влиянием аспирина. Выраженность благоприятного влияния аспирина на прогноз существенно не различалась при использовании его разных (в пределах 75-325 мг/сут) дозировок. Эти впечатляющие данные послужили основанием рекомендовать обязательное использование аспирина в дозе 75-325 мг/сут у всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротической природы при отсутствии индивидуальных противопоказаний. Эта точка зрения является сегодня общепринятой и для ведения постинфарктных больных [21, 66].

В то же время следует отметить, что аспирин обладает рядом характеристик, ограничивающих его антитромбоцитарную эффективность и/или использование. К ним можно отнести [18, 20, 69]: относительно слабый антитромбоцитарный эффект; неспособность ингибировать адгезию тромбоцитов; неспособность подавлять секреторную способность тромбоцитов; частичную способность ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызываемую аденозиндифосфатом (АДФ), тромбином или коллагеном; существенные индивидуальные различия в эффективности; побочные эффекты, в том числе и жизнеопасные желудочно-кишечные кровотечения.

Тиенопиридиновые производные – тиклопидин и клопидогрель. Представленные выше ограничения аспирина послужили основанием для поисков, производства и внедрения в клиническую практику новых классов антитромбоцитарных

средств, одними из представителей которых явились тиенопиридиновые производные – тиклопидин и клопидогрель, блокирующие активацию тромбоцитов, индуцированную АДФ [20, 21].

Тиклопидин. Тиенопиридиновый дериват тиклопидин является мощным антитромбоцитарным средством. В уже упоминавшемся крупном мета-анализе группы Antiplatelet Trialist's Collaboration, опубликованном в 1994 г. [17], не было установлено заметных различий между аспирином и тиклопидином в уменьшении частоты развития первичных или повторных ИМ, инсультов, преходящих нарушений мозгового кровообращения и окклюзионных поражений периферических артерий. Однако в сообщениях последних лет отмечается высокая эффективность тиклопидина при острых коронарных синдромах, коронарной ангиопластике и аортокоронарном шунтировании как при его самостоятельном применении, так и в комбинации с аспирином [20, 21]. Эффективность тиклопидина, по данным этих исследований, оказывалась выше таковой при самостоятельном применении аспирина [20].

В этой связи нам представляется важным привести данные недавно опубликованного (2001 г.) крупного проспективного мультицентрового исследования STAMI [63], в котором 1470 больных, перенесших ИМ, были рандомизированы на применение аспирина (160 мг/сут) или тиклопидина (500 мг/сут); сроки наблюдения за пациентами составили 6 месяцев. В этом исследовании было продемонстрировано, что частота инсультов, новых случаев стенокардии, сердечно-сосудистая и общая смертность в представленных группах существенно не различались. В то же время среди лиц, получавших тиклопидин, частота повторных нефатальных ИМ была значительно ниже таковой у лиц, получавших аспирин. Частота побочных эффектов в анализированных группах существенно не различалась. Исследователи обращают особое внимание на низкую (лишь 0,3%) частоту развития нейтропении среди лиц, получавших тиклопидин, что объясняют тщательным динамическим контролем гематологических параметров в процессе лечения [68].

Клопидогрель. На различных моделях тромбоза артериального типа продемонстрирована дозозависимая мощная антитромботическая активность клопидогреля, превосходящая приблизительно в 50 раз таковую у тиклопидина и почти в 100 раз – у аспирина [20, 21, 47]. Синтез клопидогреля, обладающего мощным антитромбоцитарным действием и существенно меньшей частотой побочных эффектов, чем у аспирина и тиклопидина, по мнению многих клиницистов, явился важным этапом в повышении эффективности антитромбоцитарной терапии и снижении частоты ее осложнений [23, 47].

В крупных фундаментальных исследованиях CAPRIE и CAPRA представлены убедительные доказательства того, что клопидогрель, используемый в дозировке 75 мг/сут, хорошо переносится, является мощным антитромбоцитарным средством, выраженность которого превышает таковую у аспирина. Применение клопидогреля является эффективным средством предотвращения ИМ, повторных ишемических инсультов и сосудистой смерти [23, 66].

Данные о высокой эффективности тиенопиридиновых производных в превентировании сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у лиц, перенесших ИМ, явились основанием для их включения в уже упоминавшиеся международно признанные рекомендации. В настоящее время использование тиенопиридиновых производных у постинфарктных больных регламентируется для случаев непереносимости аспирина, а также случаев, когда необходимо достигнуть более выраженного антитромбоцитарного эффекта (например, при наличии дополнительных тромботических процессов в других, кроме коронарного, сосудистых бассейнах) [21, 66, 83].

Пероральные антикоагулянты. Назначение пероральных антикоагулянтов (ПА) считается показанным постинфарктным больным, которые не переносят аспирин и/или тиенопиридиновые производные, лицам, перенесшим реваскуляризационные вмешательства, а также пациентам с наличием аневризм, внутриполостных тромбов или больших зон акинеза в левом желудочке (ЛЖ). При этом необходимым является регулярный контроль стандартно используемого при лечении ПА показателя INR (международного нормализующего отношения), адекватными значениями которого в процессе лечения считают уровни в пределах 2,0–3,0 [16, 21, 25, 65, 66, 83].

В силу экономических причин в большинстве лабораторий нашей страны не обеспечивается необходимое качество определения коагуляционных тестов; до сих пор не внедрено в клиническую практику определение INR, что существенно затрудняет адекватную оценку уровней гипокоагуляции при лечении ПА. ПА взаимодействуют с широким спектром лекарственных препаратов, в результате чего изменяется их антикоагуляционный эффект, что требует более частого проведения коагуляционных тестов [16, 20, 65]. Кроме того, в широкой клинической практике мы не располагаем препаратами витамина К₁ (фитоменадином, конакионом, коневитом, монодионом, фитонадионом), являющимися антагонистами ПА. Следует отметить, что хорошо известный и доступный препарат викасол (препарат витамина К₃) недостаточно эффективен при расстройствах системы гемостаза, обусловленных передозировкой ПА [65].

Представленные выше данные о ПА позволяют рекомендовать их использование в клинической

практике только при реальной возможности осуществления качественного лабораторного контроля (в частности, определения INR), хорошем знании фармакокинетики и фармакодинамики ПА, их побочных действий и возможности оказывать адекватную помощь при передозировке (прежде всего, кровотечениях).

У лиц с тромбами, аневризмами и значительными полями акинеза в ЛЖ, учитывая целый ряд аргументов, ограничивающих использование ПА в широкой клинической практике, и низкую эффективность аспирина в данных клинических ситуациях, возможной альтернативой ПА может служить назначение низкомолекулярных гепаринов на длительный период (месяцы) с последующим переходом на прием мощных антитромбоцитарных препаратов – тиклопидина или клопидогреля с целью профилактики формирования (прогрессирования) внутриполостного тромбоза и/или тромбоэмболических осложнений [16, 20, 83].

Бета-адреноблокаторы

Применение β-адренергических блокаторов (β-АБ) рассматривается как один из центральных подходов в лечении постинфарктных больных [1, 6, 54, 66, 84]. Впечатляющие благоприятные эффекты β-АБ на прогноз у лиц, перенесших ИМ, связывают с уменьшением прямого и опосредованного влияния избыточной активности симпатической системы на миокард (токсического, трофического, электрофизиологического) [27, 30, 31, 52, 76].

Благоприятные эффекты бета-адреноблокаторов у постинфарктных больных

Показано, что β-АБ уменьшают дисперсию интервала QT, снижают триггерную активность, увеличивают вариабельность ритма сердца и барорефлекторную чувствительность [10, 11, 52]. Представлены экспериментальные и клинические доказательства того, что β-АБ вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ, улучшают геометрические характеристики постинфарктного рубца, замедляют темпы раннего и позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ; они снижают степень накопления коллагена в интактном миокарде, уменьшают жесткость миокарда и улучшают диастолическую функцию ЛЖ [1, 6, 7, 26, 33]. Вследствие улучшения обмена энергии в миокардиоцитах и уменьшения скорости их апоптоза β-АБ могут увеличивать параметры глобальной систолической функции ЛЖ, а при наличии зон гипертрофированного миокарда – улучшать региональную сократимость [20, 52, 54, 56]. Совокупность перечисленных эффектов β-АБ лежит в основе их способности замедлять процессы становления и развития сердечной недостаточности у постинфарктных больных [1, 10, 21, 33]. Вследствие благоприятного влияния на ведущие ком-

поненты аритмогенеза – его субстрат (зоны постинфарктных рубцовых изменений, зоны резидуальной ишемии миокарда), триггеры (электрическую нестабильность) и модулирующие факторы (вегетативную дисфункцию) – β -АБ снижают риск развития жизнеопасных желудочковых аритмий и уменьшают частоту внезапной смерти аритмического генеза [1, 10, 26, 45, 52]. Недавно выявленным и неожиданным дополнительным благоприятным эффектом кардиоселективных β -АБ, отмеченным в исследовании SOLVD у больных с наличием симптоматики застойной сердечной недостаточности, явилось их отчетливое ренопротекторное действие [20, 66].

Показано, что длительное применение β -АБ в течение 20–25 мес постинфарктного периода дает возможность снизить общую смертность на 25–28%, уменьшить частоту повторного развития ИМ на 24–26% и снизить частоту развития внезапной смерти аритмического генеза на 22–66% [21, 32, 83, 84]. Более выраженными оказываются благоприятные эффекты β -АБ на прогноз у пациентов со значительной распространенностью зоны инфаркта, при его локализации в передней стенке ЛЖ, при наличии снижения систолической функции ЛЖ, а также клинических проявлений компенсированной сердечной недостаточности [20, 27, 32, 45, 83].

В соответствии с уже упоминавшимися рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, применение β -АБ у постинфарктных больных должно быть (с учетом противопоказаний и побочных эффектов) «повсеместным и неопределенно долгим» [21, 66].

Важно отметить, что несмотря на наличие целого ряда потенциально благоприятных эффектов β -АБ как у пациентов с острым ИМ, так и у лиц, перенесших ИМ, эти препараты продолжают использоваться у перечисленных категорий больных с явно низкой частотой. Так, по данным J.M. Cruickshank [26], среди всех пациентов, перенесших острый ИМ и не имеющих противопоказаний к назначению β -АБ, лишь 36–58% больных длительно получают эти препараты.

Здесь уместно упомянуть, что в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [53] подчеркивается настоятельная необходимость «прилагать усилия к тому, чтобы увеличить частоту использования β -АБ у постинфарктных больных».

Показания к применению бета-адреноблокаторов у постинфарктных больных

β -АБ являются показанными всем больным, перенесшим ИМ, при отсутствии индивидуальных противопоказаний [21, 32, 66, 83]. С учетом полученных в течение последних лет репрезентативных данных о благоприятных эффектах β -АБ на прогноз у постинфарктных больных, имевших со-

путствующие состояния, ранее рассматривавшиеся как относительные противопоказания к использованию β -АБ, спектр применения β -АБ существенно расширился [83, 84].

Сахарный диабет. Точка зрения на назначение β -АБ (в первую очередь, β_1 -кардиоселективных) больным с сахарным диабетом (СД) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в целом и у постинфарктных пациентов в особенности претерпела существенные изменения за последние годы [35, 60]. В ряде хорошо документированных сообщений было отмечено, что неблагоприятные эффекты β -АБ при СД ограничены преимущественно некардиоселективными препаратами [34]. В недавних крупных обзорах и мета-анализах, опубликованных в 1999–2001 гг., [26, 27, 34, 52, 60] подчеркивается, что: – отсутствуют убедительные данные о неблагоприятных эффектах кардиоселективных β -АБ на метаболизм глюкозы (как у лиц без СД, так и при его наличии);

– нет достоверных свидетельств, что кардиоселективные β -АБ маскируют симптомы гипогликемии или увеличивают их продолжительность;

– у больных с диабетической нефропатией β -АБ оказывают ренопротекторное действие, сравнимое с таковым у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);

– благоприятные эффекты кардиоселективных β -АБ на сердечно-сосудистый прогноз у больных с СД (особенно у лиц, перенесших ИМ, а также имеющих сердечную недостаточность) значительно более выражены, чем у лиц без СД. Показано, что пролонгированное применение β -АБ у постинфарктных больных с наличием СД, по суммарным данным, приводит к снижению смертности и частоты повторных ИМ на 37%, что достоверно выше, чем у лиц без СД;

– однако, несмотря на приведенные выше данные, частота использования β -АБ у лиц с СД в группах с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений остается «удручающе низкой», составляя не более 20–30%, что существенно меньше, чем в аналогичных группах больных без СД.

Вышесказанное убедительно аргументирует целесообразность назначения кардиоселективных β -АБ постинфарктным больным с СД с целью снижения риска внезапной смерти, повторных ИМ, сердечно-сосудистой и общей летальности [15, 27, 35, 45, 52, 60]. По мнению P.T. Sawicki, A. Silbenhofer [60], побочные метаболические эффекты кардиоселективных β -АБ у лиц с СД обычно «не являются клинически значимыми и не могут рассматриваться как причина для отказа от их применения».

Гиперлипидемии. Традиционным до недавнего времени являлось мнение о неблагоприятных эффектах β -АБ на липидный профиль [84]. Важно от-

метить неоднозначное влияние на липидный профиль различных классов β -АБ. Так, некардиоселективные β -АБ могут увеличивать уровни триглицеридов сыворотки на 20–50% и снижать содержание холестерина липопротеидов высокой плотности на 10–20%. Для кардиоселективных β -АБ без внутренней симпатомиметической активности (ВСМА) изменения этих показателей составляют соответственно только 10–20% и 7–10%, а β -АБ с ВСМА вообще не оказывают заметного влияния на перечисленные параметры [26]. β -АБ обычно незначительно изменяют уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [26, 81, 84]. По мнению ряда экспертов, использование низких/умеренных дозировок кардиоселективных β -АБ, обычно являющихся достаточными для адекватной антиангинальной и кардиопротекторной терапии, оказывает минимальное влияние на уровни липидов [21, 26, 81]. В ряде многоцентровых исследований (TOMHS, SHEP, CAPPP, CAPRICORN, UKPDS, MERIT-HF) показано, что применение кардиоселективных β -АБ оказывает благоприятное влияние на прогноз при артериальной гипертензии (АГ), ИБС (в том числе у постинфарктных больных), сердечной недостаточности, «независимо от их влияния на липидный профиль» [13, 21, 26, 27, 64, 66, 80].

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ). В последние годы существенно изменилась точка зрения на возможность использования β -АБ у постинфарктных больных с ХОЗЛ [26]. Аргументацией этому послужили убедительные данные о благоприятном влиянии кардиоселективных β -АБ у данной категории больных [26, 83]. Так, заслуживают внимания данные мета-анализа, охватившего более 200 000 (!) постинфарктных пациентов, среди которых была выделена группа из 9 228 больных с ХОЗЛ, которые получали кардиоселективные β -АБ в течение 2 лет после ИМ, и группа из 32 586 больных с ХОЗЛ, которые не получали β -АБ. У постинфарктных больных с ХОЗЛ, получавших с кардиопротекторной целью β -АБ, имело место снижение как сердечно-сосудистой, так и общей летальности в течение 2 лет на 11% по сравнению с группой больных с ХОЗЛ, не получавших β -АБ [26]. Эти данные и результаты ряда других исследований позволяют говорить о возможности применения кардиоселективных β -АБ у постинфарктных больных с ХОЗЛ при отсутствии проявлений активного бронхоспастического синдрома [21, 26, 66, 84]. При этом необходимы соблюдение осторожности и тщательный контроль за такими пациентами с проведением динамической оценки показателей вентиляционной функции легких [66].

Поражения периферических артерий. Наличие незначительной или умеренной, без признаков прогрессирования, симптоматики поражения периферических артерий не является абсолютным

противопоказанием для назначения кардиоселективных β -АБ у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (после перенесенного ИМ, при наличии сердечной недостаточности) [20, 68]. При тяжелых поражениях периферических артерий использование β -АБ сопряжено с риском развития критической ишемизации тканей и является противопоказанным [21, 66].

Выбор препарата

В группах постинфарктных пациентов, не имеющих СД, ХОЗЛ, поражений периферических артерий, использование некардиоселективных β -АБ без ВСМА (пропранолол), некардиоселективных β -АБ без ВСМА с α_1 -адреноблокирующим эффектом (карведилол) и β_1 -кардиоселективных β -АБ без ВСМА (метопролол, бетаксолол, атенолол, тимолол) характеризуется существенным (близким по выраженности) благоприятным влиянием на снижение сердечно-сосудистой и общей летальности [26, 66]. Для постинфарктных больных, при наличии у них СД, ХОЗЛ или поражений периферических артерий, более приемлемо использование β_1 -кардиоселективных препаратов без ВСМА [21, 83]. β -АБ, обладающие значительным потенциалом ВСМА (окспренолол, пиндолол, ацебутолол, целипролол и др.), по мнению многих исследователей, оказывают менее выраженные благоприятные эффекты на прогноз у обсуждаемой категории больных и, вследствие этого, являются менее желательными [26, 84].

С нашей точки зрения заслуживает упоминания лекарственная форма метопролола тартрата – препарат **Эгилок** (*Egis, Венгрия*), который успешно и широко используется в Украине для лечения различных форм ИБС, АГ, нарушений ритма и компенсированной застойной сердечной недостаточности. Применение препарата оправдано у постинфарктных пациентов с целью снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, уменьшения риска внезапной смерти и снижения летальности.

Дозировка бета-адреноблокаторов

Целевые дозировки β -АБ устанавливаются путем титрования с достижением адекватного и устойчивого уменьшения частоты сокращений сердца (при осуществлении регулярного контроля за проводимостью) до уровня в покое в пределах 55–60 в минуту (в части случаев – до 50 в минуту), что определяет развитие полноценного кардиопротекторного эффекта [21, 26, 27, 32, 65, 83, 84].

Гиполипидемическая терапия

Представлены убедительные доказательства, того, что повышенные уровни общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также снижен-

ные уровни ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений как у больных с ИБС в целом, так и у постинфарктных пациентов в частности [19, 21, 31, 37, 59].

Благоприятные эффекты гиполипидемической терапии у постинфарктных больных

Гиполипидемическая терапия рассматривается как необходимый компонент лечения пациентов, перенесших ИМ, что аргументируется ее благоприятными эффектами практически на все компоненты атеросклеротического процесса, уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличением выживаемости [1, 21, 31, 51, 66, 83, 84]. Среди используемых гиполипидемических средств бесспорное предпочтение отдается препаратам группы статинов; значительно реже – лишь в случаях с выраженной гипертриглицеридемией или при значительном снижении ХС ЛПВП применяются соответственно фибраты и препараты никотиновой кислоты [19, 21, 57, 83]. Назначение статинов способствует снижению темпов прогрессирования атеросклеротического процесса, улучшению функции эндотелия венечных сосудов, оказывает локальный противовоспалительный эффект, снижает продукцию эндотелина-1, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, снижает содержание ХС в моноцитах-макрофагах, уменьшает склонность тромбоцитов к адгезии и агрегации [19, 37, 43, 77]. Перечисленные благоприятные эффекты способствуют приданию стабильности имеющимся у пациента атеросклеротическим бляшкам и уменьшают риск развития острого коронарного синдрома [1, 20, 76, 78]. В единичных клинических и экспериментальных сообщениях представлены данные о том, что независимым от гиполипидемического действия статинов является их превентивный эффект на процессы гипертрофии и ремоделирования миокарда [19, 37, 78]. Обсуждаются также предварительные данные о способности статинов превентировать развитие жизнеопасных желудочковых нарушений ритма [71]. В ряде крупных проспективных исследований, посвященных вторичной профилактике ИБС, (4S, CARE, LIPID, AVERT), куда были включены также постинфарктные больные, показано, что длительная терапия статинами у пациентов, имеющих как значительно, так и умеренно повышенные уровни ОХС и ХС ЛПНП, оказывает существенный эффект по уменьшению частоты развития ИМ, снижению риска внезапной смерти и общей летальности [43, 59, 61, 78].

Показания к назначению гиполипидемической терапии у постинфарктных больных

Стандартные рекомендации предусматривают необходимость достижения у пациентов с ИБС, в том числе у перенесших ИМ, целевых уровней ОХС, составляющих менее 5,0 ммоль/л (190 мг/дл), ХС

ЛПНП – менее 2,6–3 ммоль/л (менее 100–115 мг/дл), ТГ – менее 150 мг/дл, ХС ЛПВП – более 1,2–1,4 ммоль/л (50 – 55 мг/дл) [21, 31, 66, 78, 83, 84]. При недостаточной эффективности диетических режимов в достижении целевых уровней ХС ЛПНП показано применение статинов [30, 31, 37, 77, 78]. Использование фибратов считают оправданным при наличии изолированной выраженной гипертриглицеридемии [31, 57, 66]. У лиц, имеющих существенное снижение ХС ЛПВП, ряд исследователей считает целесообразным назначение препаратов никотиновой кислоты [19, 66, 77].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о применении гиполипидемических средств (в первую очередь, статинов) у пациентов с недавно перенесенным ИМ. С учетом представленных в ряде исследований (GUSTO IIb, PURSUIT, MITRA, MIRACL) данных о значительных благоприятных эффектах раннего начала гиполипидемической терапии на прогноз некоторые авторы рассматривают ее использование в качестве необходимого лечебного элемента уже с 5–8 (а некоторые – с 1–4) дней ИМ [19, 21, 77]. При этом следует учитывать, что уровни ХС ЛПНП у лиц с острым ИМ и в раннем постинфарктном периоде обычно снижаются, оставаясь на сниженных цифрах в течение нескольких недель. В этой связи авторы приведенных сообщений рекомендуют назначение статинов в ранние сроки ИМ даже пациентам с нормальными уровнями ХС ЛПНП (с целью улучшения прогноза) с последующим уточнением режима приема препаратов после стабилизации параметров липидного профиля (через 6–8 нед). Здесь следует отметить, что рекомендации по раннему назначению статинов постинфарктным больным пока не являются в достаточной мере стандартными. Для их подтверждения необходимо завершение контролируемых исследований (PACT, PROVE-IT, AtoZ), посвященных оценке эффективности и безопасности такой лечебной тактики [66, 83].

Выбор препарата

Вопрос о приоритете конкретного препарата из группы статинов для вторичной профилактики ИБС, в том числе для снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшения летальности у постинфарктных больных, является спорным [19, 77]. Ряд авторов отдает предпочтение при выборе препарата симвастатину, аторвастатину и правастатину, аргументируя эту точку зрения наличием для перечисленных лекарственных средств убедительных данных о положительном влиянии на прогноз [19, 20, 43, 61]. Некоторые специалисты считают целесообразным при выборе статина ориентироваться на аторвастатин, мотивируя свою позицию наличием у него значимо более мощных по сравне-

нию с другими статинами гиполипидемических эффектов, при аналогичных показателях переносимости и более низком значении коэффициента стоимость/эффект [77, 78].

Дозировки препаратов

Стартовые дозировки аторвастатина составляют 10 мг/сут, симвастатина, ловастатина, правастатина и флувастатина – по 20 мг/сут. Подбор дозировки препаратов осуществляется с учетом их переносимости и влияния на уровни параметров липидного спектра; степень гиполипидемического влияния всех статинов дозозависима [20, 59, 61, 66].

Обсуждается вопрос о целесообразности проведения более активной гиполипидемической терапии, обозначаемой некоторыми авторами термином «агрессивная» [78]. Подобный вариант лечения был использован в исследованиях AVERT и MIRACL и включал применение аторвастатина в максимально разрешенных дозировках – 80 мг/сут [19, 78]. В этих исследованиях при высокой гиполипидемической эффективности препарата не было получено значимого увеличения частоты его побочных эффектов. Для более обоснованного решения вопроса о безопасности и прогностической эффективности «агрессивной» гиполипидемической терапии спланированы и проводятся крупные рандомизированные исследования TNT и IDEAL, результаты которых планируют получить к 2005 г. [19, 77, 78].

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Благоприятные эффекты ИАПФ у постинфарктных пациентов

ИАПФ характеризуются сочетанием многообразных благоприятных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки, которые можно объединить соответственно понятиями кардио-, вазо- и ренопротекторного действия. Под кардиопротекторным действием ИАПФ понимают их способность снижать пред- и постнагрузку, уменьшать степень выраженности гипертрофии ЛЖ, замедлять процессы фиброобразования миокарда и ремоделирования камеры ЛЖ, уменьшать инсулинорезистентность, благоприятно воздействовать на уровни свободных кислородных радикалов, снижать дисперсию интервала QT, уменьшать риск развития внезапной смерти [5, 9, 12, 20, 29, 85]. Следует отметить, что ИАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами оказывает наиболее выраженное благоприятное влияние на гипертрофию ЛЖ [20, 46]. Впечатляющим примером такого эффекта являются результаты не-

давнего крупного исследования [29], продемонстрировавшего, что применение ИАПФ у лиц с гипертензивной гипертрофией ЛЖ в течение 3 лет приводило к уменьшению массы ЛЖ на 40% (!) с возвращением ее к должным величинам.

Вазопротекторные эффекты ИАПФ включают блокирование локальной продукции ангиотензина II в стенке сосудов, прямое ингибирование гиперплазии интимы артерий и артериол, ослабление симпатических вазоконстрикторных влияний, замедление развития атеросклеротических поражений, торможение процессов локального воспаления в атеросклеротических бляшках, улучшение функции эндотелия сосудов, стимуляцию процессов развития коллатерального кровообращения в миокарде [12, 50, 75, 85]. Понятием ренопротекторного действия обозначают вызываемую ИАПФ преимущественную вазодилатацию эфферентных артериол со снижением прегломерулярного и интрагломерулярного давления, увеличением почечного кровотока, что приводит к замедлению скорости снижения функции почек у больных с хронической почечной недостаточностью [28, 50].

Показания к назначению ИАПФ у постинфарктных больных

Хроническое использование ИАПФ в настоящее время считается показанным практически всем больным с ИБС в целом (даже при отсутствии АГ и снижения систолической функции ЛЖ) и пациентам, перенесшим ИМ, в частности (при отсутствии непереносимости или индивидуальных противопоказаний) [1, 12, 21, 66, 75]. Больные, относящиеся к группе особенно высокого риска (перенесшие передний ИМ, имеющие тахикардию более 100 в минуту, классы 2 и 3 по Killip, сахарный диабет), показывают особо выраженное улучшение прогноза при назначении ИАПФ; в этих группах пациентов использование ИАПФ должно быть начато как можно в более ранние сроки (если нет противопоказаний – уже в первые сутки ИМ) [12, 20, 75, 79]. Остальным постинфарктным больным ИАПФ назначаются как при наличии АГ, снижения систолической функции ЛЖ, клинических проявлений застойной сердечной недостаточности, так и при их отсутствии [12, 50, 85]. Выраженные благоприятные кардио- и ренопротекторные эффекты оказывают ИАПФ у постинфарктных больных, имеющих сниженную функцию почек. В одном из сообщений [28] представлены данные о том, что назначение ИАПФ пациентам с ИБС (включая постинфарктных больных) сопровождалось снижением общей летальности в течение 1 года на 37%, в то время как в группе лиц с сохранной функцией почек этот показатель составил лишь 16%.

Назначение ИАПФ считается показанным пациентам, перенесшим реваскуляризационные вме-

шатательства, включая коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование, даже при наличии нормального АД и сохранной систолической функции ЛЖ [12, 21, 31, 39, 40, 66]. Если пациент продолжает принимать в качестве базисной антигипертензивной терапии назначенные ранее препараты других групп (диуретики, блокаторы кальциевых каналов, α -адреноблокаторы), которые не обладают столь отчетливыми кардиопротекторными свойствами как ИАПФ, то ряд авторов считает целесообразным рекомендовать проведение осторожной замены (при снижении дозы или полной отмене) такого препарата на ИАПФ [12, 28, 42, 50, 66]. При наличии у больного устойчивой гипотензии с уровнями систолического давления 90 и менее мм рт. ст. назначение даже небольших дозировок ИАПФ не является показанным [12, 20, 24, 41].

Выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

Заслуживает внимания мнение, изложенное в репрезентативном анализе, опубликованном С.Д. Furberg, В. Pitt в 2001 г. и озаглавленном «Все ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента взаимозаменяемы?» [30]. Авторы указывают, что в крупных многоцентровых контролируемых исследованиях благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз с подтвержденной безопасностью показали лишь такие ИАПФ, как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл, которым, таким образом, и следует отдавать предпочтение. Определенное значение при выборе ИАПФ может иметь их различная степень липофильности, определяющая способность к эффективному ингибированию ангиотензинпревращающего фермента непосредственно в структурах сосудистой стенки и миокарда [12, 39, 50, 75]. Высокой липофильностью, увеличивающей концентрацию препарата в тканях и повышающей активность ингибирования тканевых ренин-ангиотензиновых систем, обладают рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, квинаприл [50, 73, 85]. Наконец, следует учитывать, что препараты, обладающие длительным (в течение 24 ч) действием (лизиноприл, фозиноприл, трандолаприл, рамиприл, квинаприл), характеризуются более плавным ингибированием ренин-ангиотензиновой системы; кроме того, возможность однократного приема препарата в течение суток увеличивает «приверженность» (compliance) пациента к лечению [12, 73, 75, 85].

Дозировка ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Показано, что благоприятные эффекты ИАПФ на сердечно-сосудистый прогноз являются, по крайней мере отчасти, дозозависимыми [55, 58]. Это послужило основанием для рекомендации титрования

дозы препаратов до достижения целевой дозировки, что является в настоящее время стандартным подходом к назначению ИАПФ у больных с сердечной недостаточностью [58]. Установленные целевые дозировки ИАПФ составляют: для каптоприла – 150 мг/сут, эналаприла, фозиноприла, лизиноприла – 20 мг/сут, мозексиприла – 15 мг/сут, рамиприла – 10 мг/сут, периндоприла – 8 мг/сут, трандолаприла – 4 мг/сут. Вопрос о дозировках ИАПФ в популяции постинфарктных больных не является в достаточной степени разработанным. Рядом исследователей указывается, однако, что хотя значимый кардиопротекторный эффект оказывают даже небольшие дозировки ИАПФ, для получения максимально благоприятного эффекта на прогноз, вероятно, следует стремиться к достижению целевых дозировок препаратов, используемых у больных с сердечной недостаточностью [12, 39, 50, 66, 75, 79].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и аспирин

В течение последних нескольких лет активно обсуждается вопрос о возможности уменьшения благоприятных эффектов ИАПФ под влиянием аспирина при их сочетанном применении [20, 21]. Показано, что одним из компонентов антигипертензивного и вазопротекторного действия ИАПФ является увеличение синтеза вазодилаторных простагландинов, таких как PGE₂. В то же время аспирин индуцирует дозозависимое, продолжающееся 4-6 ч ингибирование простагландинов (в том числе PGE₂), что составляет основу его противовоспалительного эффекта [66]. В некоторых сообщениях отмечено, что при комбинированном использовании аспирина и ИАПФ возможно снижение положительного влияния последних на прогноз у больных с сердечной недостаточностью и у постинфарктных больных [20], в других исследованиях данные о наличии подобного терапевтического антагонизма не были подтверждены [12, 50]. В крупном исследовании HOPE [85] были установлены благоприятные прогностические эффекты рамиприла, несмотря на то, что около 75% больных одновременно получали аспирин. С учетом недостаточной изученности этого вопроса, позиция авторитетных экспертов состоит в рекомендации рационального подхода к режиму дозирования и приема препаратов при их совместном применении. При этом, для достижения полноценного антитромбоцитарного ответа, достаточными дозами аспирина считаются 80-100 мг в сутки, то есть такие, которые слишком низки для существенного влияния на синтез PGE₂ [20, 50]. Определенное значение для предотвращения возможного антагонизма между препаратами может иметь рекомендация о целесообразности соблюдения промежутков между приемами аспирина и ИАПФ, составляющих от 6 до 12 часов [39, 50, 75, 85].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II типа 1

Несмотря на достаточно хорошую, в целом, переносимость ИАПФ, у 5–15% пациентов наблюдается их непереносимость, проявляющаяся в первую очередь тяжелым сухим кашлем, обусловленным аккумуляцией брадикинина [12]. В таких случаях многие авторы считают, что возможной альтернативой ИАПФ могут быть антагонисты рецепторов ангиотензина (АРАII) [12, 50, 75]. Несмотря на то, что ряд положительных эффектов ИАПФ (медиированное брадикинином увеличение высвобождения оксида азота, снижение активности ингибитора активатора плазминогена) не присущ АРАII, в пользу последних говорит их лучшая переносимость, а также отсутствие существенных отличий от ИАПФ во влиянии на сердечно-сосудистый прогноз, продемонстрированное в сравнительном исследовании лозартана с каптоприлом (ELIT) [24, 66]. Проводящиеся в настоящее время исследования OPTIMAAL и VALIANT оценивают эффекты АРАII лозартана и валсартана у постинфарктных пациентов, а исследование VAL-HEFT – эффект валсартана в комбинации с ИАПФ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ [20, 50]. По современным представлениям, АРАII не рассматриваются как эквивалент ИАПФ для снижения сердечно-сосудистого риска у постинфарктных пациентов, однако для лиц с непереносимым кашлем или другими побочными эффектами, развивающимися на фоне ИАПФ, они могут быть приемлемой альтернативой [21, 66, 83].

Антагонисты альдостерона

Вопрос об использовании антагонистов альдостерона с кардиопротекторной целью активно обсуждается на протяжении последнего десятилетия [20, 74]. Показано, что альдостерон является весомым гормональным фактором развития процессов гипертрофии и ремоделирования (в том числе постинфарктного) миокарда ЛЖ [65, 74]. Рецепторы к альдостерону выявлены на мембранах миокардиоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов сердца человека [20, 50]. Представлены доказательства того, что посредством активации этих рецепторов и, возможно, путем других пока гипотетических механизмов, альдостерон увеличивает синтез коллагена и вызывает пролиферацию фибробластов, являясь стимулятором миокардиального фиброза, способствует увеличению жесткости миокарда [74, 83]. Важным аргументом, обосновывающим использование антагонистов альдостерона с кардиопротекторной целью, являются данные исследования RALES, где применение спиронолактона в небольших дозировках (25–50 мг/сут) у лиц с сердечной недостаточностью способствовало значимому снижению частоты внезапной смерти и смерти от сердечной недостаточности [55].

В ряде сообщений продемонстрирована способность спиронолактона в тех же дозах у лиц с сердечной недостаточностью уменьшать дилатацию и увеличивать систолическую функцию ЛЖ [55, 74]. Убедительные данные о влиянии антагонистов альдостерона на прогноз в популяции постинфарктных больных, не имеющих сердечной недостаточности, пока отсутствуют. В настоящее время проводится многоцентровое исследование EPHEBUS, предусматривающее использование селективного антагониста альдостерона эплеренона у лиц, перенесших ИМ.

В. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска

Сахарный диабет

Постинфарктные пациенты, имеющие СД, характеризуются более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и более высокими уровнями сердечно-сосудистой и общей летальности по сравнению с лицами без диабета [31, 34, 84]. Неблагоприятное влияние СД на сердечно-сосудистый риск связывают с воздействием целого ряда метаболических изменений (включая инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию, гипер- и дислипидемию, увеличение экспрессии прокоагуляционных факторов), способствующих развитию дисфункции эндотелия, дестабилизации атеросклеротических бляшек, тромбоцитарным нарушениям [15, 20, 67].

Подход к снижению сердечно-сосудистого риска у лиц с СД включает тщательный контроль уровня гликемии и более активный, чем у лиц без диабета, контроль сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска [34, 35, 67]. В крупном исследовании DIGAMI показано, что тщательный контроль гликемии у больных с острыми коронарными синдромами ассоциируется со значительным снижением частоты непосредственной и отдаленной (в течение года) летальности [21]. Рекомендуемые Американской ассоциацией диабета целевые уровни гликозилированного гемоглобина менее 7% одобрены Американской кардиологической ассоциацией для постинфарктных больных [86]. В исследовании UKPDS-35 показано, что снижение в пределах целевых цифр уровней гликозилированного гемоглобина на 1% приводит к уменьшению частоты развития ИМ на 19%, смертей, связанных с СД – на 21% и микроваскулярных осложнений – на 37% [70].

Хорошо очерченная ассоциация СД с метаболическим синдромом требует более активного, чем у недиабетических больных, контроля гиперлипидемии.

демий и АГ. Рекомендуемыми целевыми уровнями ХС ЛПНП являются значения менее 2,6 ммоль/л, триглицеридов – менее 150 мг/дл, ХС ЛПВП более 1,4 ммоль/л [35, 57, 61]. Среди гиполипидемических средств у больных с СД без выраженной триглицеридемии предпочтение отдается статинам. В упоминавшихся выше исследованиях 4S и CARE при оценке подгрупп больных с СД было соответственно показано, что применение статинов позволяет значительно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений – на 55% и 25% [59, 61].

Целевыми уровнями АД у лиц с СД являются более низкие значения, чем для пациентов, не имеющих СД. Современные рекомендации предусматривают необходимость снижения цифр АД при наличии СД до значений менее 130/80 мм рт. ст., при протеинурии более 1 г/сут – до уровней менее 125/80 мм рт. ст. [15, 21, 66]. Исследование UKPDS –36, которое включало больных с повышенным уровнем АД с СД, показало, что снижение систолического АД в среднем на 10 мм рт. ст. уменьшает частоту смертей, связанных с СД на 15%, частоту ИМ на 11%, микрососудистых осложнений – на 13 % [13].

Артериальная гипертензия

АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции в целом, так и среди постинфарктных больных, в частности [72]. Представлены доказательства того, что при наличии АГ у постинфарктных больных частота повторных ИМ, сердечно-сосудистая и общая летальность существенно выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [20, 72]. Тщательный постоянный прием антигипертензивных препаратов рассматривается как необходимый элемент стратегии ведения постинфарктных больных с АГ [20, 21, 42]. Целевыми значениями АД являются уровни менее 130/85 мм рт. ст., для лиц с СД – менее 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее 120/75 мм рт. ст. [20, 66, 72].

В лечении постинфарктных больных с АГ препаратами выбора являются ИАПФ и β -блокаторы, к альтернативным препаратам относят АРАII, блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые препараты третьего поколения – амлодипин и лацидипин, пролонгированные формы верапамила и дилтиазема); в качестве компонентов комбинированной терапии могут использоваться антигипертензивные средства других групп (диуретики, препараты центрального действия нового поколения (моксонидин) и α -адреноблокаторы) [20, 42, 72].

Курение

Полное прекращение курения (сигарет, сигар, пассивного курения) рассматривается как важнейший

компонент программ по коррекции факторов риска у постинфарктных больных [21, 66, 84]. Представлены доказательства того, что курение нарушает функцию эндотелия, способствует дестабилизации атеросклеротических бляшек, увеличивает способность тромбоцитов к агрегации и, таким образом, повышает риск развития острого коронарного синдрома [84, 86]. В эпидемиологических сообщениях курение характеризуется как один из наиболее мощных неблагоприятных факторов сердечно-сосудистого риска, независимо от пола больных, их возраста, наличия сопутствующих заболеваний [20, 66, 84]. Важно отметить обратимость повышенного сердечно-сосудистого риска после прекращения курения, что, однако, наблюдается лишь через 1-3 года после отказа от курения [20, 86].

Гиподинамия

Подробное обсуждение вопросов подбора оптимальных уровней повседневной физической активности у постинфарктных больных выходит за рамки настоящего сообщения. Однако мы сочли уместным подчеркнуть необходимость взвешенного подхода к установлению дозированных уровней физической активности, включая скорость ходьбы и преодоления ступенек, подъем тяжестей, домашнюю работу, работы в саду, управление автомобилем, возвращение к профессиональной деятельности [20]. Постинфарктным больным показана посильная, хорошо контролируемая, ежедневная (или, по меньшей мере, повторяемая 3-4 раза в неделю) аэробная физическая активность (для подбора которой рекомендуется участие пациента в специализированных кардиореабилитационных программах), способствующая контролю массы тела, АД, улучшению параметров липидного профиля, вентиляционной функции легких и коронарной перфузии [21, 66]. В ряде сообщений показано, что при осторожном подходе к поддержанию адекватных уровней повседневной физической активности у постинфарктных больных достигается снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 20-25% [20, 49].

Избыточная масса тела

Достижение и/или поддержание оптимального индекса массы тела (определяемого как отношение массы тела к квадрату роста пациента и составляющего 18,5–24,9 кг/м²) характеризуется как общепринятый подход, облегчающий контроль гиперлипидемий, гликемии (у больных с СД), АГ [21, 22, 44, 66]. У лиц с ИБС, в том числе у постинфарктных пациентов, показано благоприятное влияние коррекции массы тела на прогноз [44, 48]. Пациенты с избыточной массой тела должны быть проинструктированы о необходимости осторожного увеличения физической нагрузки, и необходимости снижения общей калорийности пищи [20, 44].

Гормонозамещающая терапия у женщин в постменопаузе

В ряде наблюдений был продемонстрирован определенный протекторный эффект гормонозамещающей терапии (ГЗТ), проводимой у женщин в постменопаузе, на частоту сердечно-сосудистых осложнений [14, 20]. В то же время в единственном завершеном рандомизированном исследовании HERS [38] не было установлено положительного эффекта ГЗТ на прогноз. Кроме того, в этом исследовании были представлены данные о том, что на ранних этапах назначения ГЗТ наблюдается тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смерти и ИМ. В этой связи современная позиция по вопросу применения ГЗТ у постинфарктных пациенток предусматривает, что женщина в постменопаузе, уже получающая ГЗТ, должна продолжать ее прием. Назначение же ГЗТ de novo постинфарктным пациенткам оправдано лишь при наличии соответствующих показаний (например, для превентирования приливов или при выраженном остеопорозе). ГЗТ не следует назначать постинфарктным женщинам с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [21, 66].

Литература

- Амосова Е.А. Современные методы лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, и вторичная профилактика обострения ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 97-103.
- Бобров В.А., Долженко М.Н. Постинфарктная ишемия миокарда: маркеры риска внезапной коронарной смерти // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 6. – С. 78-81.
- Бобров В.О., Долженко М.М., Шершньов В.Г. Вплив амлодипіну (норваску) на прогноз виживання хворих із постінфарктною ішемією міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 33-36.
- Бугаенко В.В. Результаты длительного наблюдения за больными, перенесшими инфаркт миокарда без постинфарктной стенокардии // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 48-52.
- Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Теффенберг Д.В., Шалаев С.В. Оценка эффективности каптоприла в коррекции клеточных реакций восстановления у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 61-64.
- Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева Н.В., Крикулов П.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности бета-блокаторов // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 75-82.
- Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54-58.
- Пархоменко О.М., Іркін О.І., Бриль Ж.В. та ін. Неінвазивні електрофізіологічні маркери віддаленого прогнозу у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 1. – С. 11-16.
- Полонецкий Л.З., Полонецкий И.Л., Лаханько Л.Н. Влияние энalapрила на динамику латентной сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 40-45.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Современное применение β-блокаторов // Кардиология. – 2001. – №3. – С. 91-102.
- Тепляков А.Т., Эмикан Л.Ю., Степачева Т.А., Калюжин В.В. Сравнение влияния бисопролола, пропранолола и сotalола

на эктопическую активность желудочков и циркадную вариабельность ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 76-79.

- ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2202-2212.
- Adier A.I., Stratton I.M., Neil H.A. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // Brit. Med. J. – 2000. – Vol. 321. – P. 412-419.
- Alexander K.P., Newby L.K., Hellkamp A.S. et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – Vol. 38. – P. 1-7.
- American Diabetes Association: standards of medical care for patients with diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23 (Suppl.). – P. 32-42.
- Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis // J. Amer. Med. Assoc. – 1999. – Vol. 282. – P. 2058-2067.
- Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // Brit. Med. J. – 1994. – Vol. 308. – P. 81-106.
- “Antiplatelet Trialists Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy // Brit. Med. J. – 1988. – Vol. 296. – P. 320-331.
- Barter P. Cholesterol management: how to implement best practice // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. L). – P.17-21.
- Braunstein J.B., Cheng A., Fakhry C. et al. ABCs of Cardiovascular disease risk management // Cardiol. Rev. – 2001. – Vol. 9. – P. 96-105.
- Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patient with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the ACC/AHA task force on practice guidelines // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 970-1062.
- Brotous C., Soler-Soler J. Obesity, Cinderella of cardiovascular risk factors // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 793-795.
- CAPRIE Steering Group: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-1339.
- Cheetham C., Collis J., O'Driscoll G. et al. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulindependent diabetes // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 1461-1466.
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators: randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 389-396.
- Cruickshank J.M. Beta-blockers continue to surprise us // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 354-364.
- Dargie H.J. and Members of CAPRICORN Steering Committee/ A multinational randomized double-blind study on the effects of carvedilol on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (CAPRICORN) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – Vol. 38. – P. 606-608.
- Frances G.D., Noguchi H., Massie M. et al. Are we inhibited? Renal insufficiency should not produce the use of ACE inhibitors for patients with myocardial infarction and depressed left ventricular function // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 2645-2650.
- Franz J.-W., Tonnesmann U., Muller J.M.F. Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors // Amer. J. Hypertension. – 1998. – Vol. 11. – P. 631-639.
- Fuberg C.D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – Vol. 37. – P. 1456-1460.

31. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J.: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – Vol. 33. – P. 2092-2197.
32. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low-risk patients after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 489-497.
33. Groenning B.A., Nilsson J.S., Sondergaard L. et al. Antiremodelling effectes on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 2072-2080.
34. Gustafsson J., Hildebrandt P., Seiban M. et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1937-1943.
35. Hammoud T., Tanguay J.-F., Bourassa M.G. Management of coronary artery disease: Therapeutic options in patients with diabetes // *J. Amer. Cardiology Coll.* – 2000. – Vol. 36. – P. 355-365.
36. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 359-365.
37. Horne B.D., Muhlestein J.B., Carlquist J.F. et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and survival of patients with angiographically severe coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1774-1780.
38. Hulley S., Grady D., Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1998. – Vol. 280. – P. 605-613.
39. Kam de P.J., Voors A.A., van den Berg M.P. et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilatation after myocardial infarction in patients received thrombolysis // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 2047-2053.
40. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition Most Revascularization Study (APRES) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 881-888.
41. Krumholz H.M., Chen I., Chen Ya.-T. et al. Predicting of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from cooperative cardiovascular project // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2001. – Vol. 38. – P. 453-459.
42. Lip G.Y.H., Felmeden D.C., Li-Saw-Hi F.L., Beevers D.G. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive «cardiomyopathy» // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1653-1665.
43. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
44. Lorgetil de M., Salen P., Martin J.-L. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study // *Circulation* – 1999. – Vol. 99. – P. 779-785.
45. McMurray J. Beta-blockers, ventricular arrhythmias and sudden death in heart failure: not as simple as it seems // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1214-1215.
46. McSterd A., D'Agostino R.B., Silbershatz H. et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989 // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1221-1227.
47. Moshfegh K., Redondo M., Julmy F. et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 699-705.
48. National task force on the prevention and treatment of obesity: overweight, obesity, and health risk // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 898-904.
49. O'Connor G.T., Buring J.E., Yusuf S. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction // *Circulation*. – 1989. – Vol. 89. – P. 234-244.
50. O'Keefe J.H., Wetzel M., Moe R.R. et al. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerosis disease? // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1-8.
51. Pearson T.A., Laurora I., Chu H. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 459-467.
52. Prichard B.N., Graham D., Cruickshank J.M. Beta-blockers in the Third millennium – when are they really indicated? // *J. Clin. Basic Cardiology*. – 2001. – Vol. 4. – P. 3-9.
53. Puri S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundquist C. et al. Task Force on sudden cardiac death, European Society of Cardiology: Summary of Recommendations // *Europace*. – 2002. – Vol. 4. – P. 3-18.
54. Pyorala K., De Backer G., Graham I. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // *Europ. Heart J.* – 1994. – Vol. 15. – P. 1300-1331.
55. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
56. Rossing L., Haendeler J., Malat Z. et al. Congestive Heart Failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 2081-2109.
57. Rubins H.B., Robins S.J., CoUins D. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 410-418.
58. Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G.F. et al. Efficacy and safety on high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1961-1978.
59. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.
60. Sawicki P.T., Silbenhofer A. Beta-blockers and diabetes mellitus // *J. Clin. Basic Cardiology*. – 2001. – Vol. 4. – P. 4-20.
61. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S): randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
62. Schulman S.P., Thiemann D.R., Ouyang P. et al. Effects of Acute hormone therapy on reccurrent ischemia in postmenopausal woman with unstable angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – P. 231-237.
63. Scrutinio D., Cimminiello C., Marubini E. et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1259-1265.
64. SHEP Cooperative Research Group: prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Amer. Med. Ass.* – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-3264.
65. Smith P., Amesen H., Hoime I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction // *New. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 147-152.
66. Smith S.C., Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 Update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology // *J. Amer. Coll.*

- Cardiology. – 2001. – Vol. 38. – P. 1581-1583.
67. Sprecher D.L., Pearce G.L. How deadly is the «Deadly Quartet?» // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P.1159-1165.
68. Stark G. Beta-blockers and peripheral arterial disease // J. Clin. Basic Cardiology. – 2001. – Vol. 4. – P. 15-16.
69. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group: final report on aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study // New Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 129-135.
70. Straiten I.M., Adier A.I., Neil H.A. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // Brit. Med. J. – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.
71. Sutter de J., Tavernier R., de Buyzere M. et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 766-777.
72. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446.
73. Torp-Pedersen C., Kobler L. For the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 9-12.
74. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Spironolactone Inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 838-844.
75. Uxenham H., Sharpe A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors treatment after myocardial Infarction // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 2054-2055.
76. Vink A., Schoneveld A.H., Richard W. et al. Plaque, burden arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors ? // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – Vol. 38. – P. 718-723.
77. Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P. 1-10
78. Waters D., Azar R.R. Modern management of the coronary artery disease patients : aggressive lipid lowering // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. L). – P. 12-16.
79. Webwe S., Vaur L., Ounnoughene Z. et al. Acute blood pressure response to trandolapril and captopril in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction // Amer. Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 313-318.
80. Weintraub W.S., Harrison D.G. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet ? // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 958-960.
81. Weir M.R., Moser M. Diuretics and beta-blockers: Is there a risk for dyslipidemia // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 139. – P. 174-184.
82. Whang W., Bigger J.T. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from the CABG Patch trial database // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 1166-1172.
83. Wood D., de Backer G., Faergeman O., Graham I., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on Coronary Prevention // Europ Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1434-1503.
84. Wood D. Practical management of the patients at risk // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. L). – P. 7-11.
85. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
86. Zevin S., Suanders S., Gourlay S. et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – Vol. 38. – P. 1633-1638.

Поступила 11.03.2002 г.