

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи:

УДК 616-085.12-008.46:615.08

Мухиддинов Абдумалик Иноятович.

**« Клиническая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла
у больных дилатационной кардиомиопатией с хронической
сердечной недостаточностью »**

Специальность : 5А510103 – внутренние болезни

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра по внутренним болезням

Научный руководитель: к.м.н. доц: Адылова Н.А.

САМАРКАНД – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ	
Список сокращений.....	4
Введение.....	5
ГЛАВА I.	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Современные представления о ДКМП.....	9
1.2 Особенности Хроническая сердечной недостаточности при ДКМП	16
1.3 Современные принципы лечения ХСН.....	22
ГЛАВА II	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Характеристика больных.....	39
2.2 Методы исследования.....	44
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	44
2.2.2 Эхокардиографическое исследование систолической и диастолической функции левого желудочка.....	45
2.2.3 Методика проведения пробы с физической нагрузкой.....	46
2.2.4 Исследование качества жизни.....	47
2.3 Схема лечения.....	49
ГЛАВА III	
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Клинико-эпидемиологический анализ распространенности ДКМП.....	54
3.2 Клинико-гемодинамические особенности кардиомиопатии различной этиологии.....	63

Прогноз.....	66
ГЛАВА IV РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДКМП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ.....	66
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	70
ВЫВОДЫ.....	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ - ангиотензии превращающий фермент

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ВН - выполненная нагрузка

ВЭМ - велоэргометрия

ДКМП - дилатационная кардиомиопатия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИДКМП - идиопатическая дилатационная кардиомиопатия

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер левого желудочка

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛЖ - левый желудочек

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МН - максимальная нагрузка

ФК - функциональный класс недостаточности кровообращения

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

Введение

Актуальность проблемы.

В последнее десятилетие, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира. В нашей стране летальность от этой патологии достигла катастрофических значений - 55%.

Особое положение в общей структуре среди сердечно-сосудистых заболеваний занимают некоронарогенные повреждения миокарда, сопровождающиеся дилатацией полостей сердца или дилатационные кардиомиопатии (ДКМП), являющиеся третьей по частоте (после ИБС и сахарного диабета) причиной развития хронической сердечной недостаточности (4,9,17,18,75).

Несмотря на очевидные успехи в области диагностики и лечения, ДКМП по-прежнему остается одной из частых причин инвалидизации и смертности больных с сердечно-сосудистой патологией. Это обусловлено, в том числе, отсутствием четких диагностических критериев, позволяющих дифференцировать вторичные формы заболевания (токсические, дисгормональные) от идиопатической уже на ранних доклинических стадиях; часто не сопровождающихся серьезными систолическими расстройствами и сердечной недостаточностью. Стандартизация диагностических подходов, выявление гемодинамических маркеров, позволит обосновать целесообразность не только этиотропного лечения, но и ранней

профилактики возникновения различных форм ДКМП (22,25,31,32,43,45,67,81,82).

Вопросы лечения хронической сердечной недостаточности изучались в большом числе рандомизированных проспективных клинических исследований. Не вызывает сомнения эффективность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) для лечения и профилактики ХСН вне зависимости от этиологии. При этом благотворное действие ИАПФ, скорее всего, является общим для всех препаратов, входящих в эту группу. Лизиноприл применялся в большом числе клинических исследований, его эффективность доказана у пациентов с ХСН различной этиологии, степени тяжести.

Сравнительных работ по изучению эффективности ИАПФ лизиноприла у пациентов с ХСН вследствие ДКМП различной этиологии мало.

В клинической практике замечено, что прогрессирующая сердечная недостаточность часто оказывается дебютом ДКМП или его осложнений, в связи с чем лечение ХСН является важным этапом в терапии больных ДКМП любой этиологии. (4,17,18,30,84.85)

Изучение эпидемиологии ХСН, особенностей клиникой гемодинамических показателей ДКМП позволит определить современные принципы лечения ХСН при ДКМП, роль и место ИАПФ в лечении ХСН.

Цель работы: Оценить клиническую эффективность ИАПФ-лизиноприла в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных с ДКМП.

Задачи исследования:

- 1 Оценить частоту встречаемости клинические особенности течения и причины развития ДКМП в Самаркандском регионе.
- 2 Оценить эффективность монотерапии ИАПФ лизиноприлом у больных ДКМП с наличием ХСН.
- 3 Разработать рекомендации по лечению больных страдающих ДКМП.

Научная новизна: Разработан дизайн проспективного многофакторного исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ДКМП. Выявлены признаки, наиболее характерные для больных с этой патологией.

Получены статистически достоверные доказательства целесообразности использования ИАПФ лизиноприла больных с ДКМП и разработаны схемы для эффективной фармакотерапии.

Впервые оценены результаты монотерапии ИАПФ лизиноприла у больных ДКМП различной этиологии.

Практическая значимость: На основании комплексной оценки функционального состояния и данных морфологического исследования миокарда различных групп больных определены диагностические критерии пациентов с ДКМП, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации диагностических и лечебных стратегий у больных ДКМП.

Выявлено, что терапия ИАПФ позволяет достоверно улучшить как систолическую функцию левого желудочка, так и прогноз в данной группе пациентов.

Нами изучены новые возможности терапии у больных ДКМП различной этиологии с хронической сердечной недостаточностью в Самаркандском регионе.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 94 страницах печатного текста (Ms.Word), состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 100 источника.

Текст иллюстрирован 13 таблицами, № рисунками.

Работа выполнена на кафедре терапии ФУВ СамМИ и в I, II терапевтических отделениях Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра (СамОММЦ). Все лабораторные и инструментальные методы исследования проводились в диагностическом центре при СамОММЦ.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современное состояние проблем эпидемиологии, патогенеза и лечения дилатационной кардиомиопатии, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

1.1 Современные представления о ДКМП

/

Синдром дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) является одной из частых причин (после ИБС, ГБ) развития ХСН, оставаясь одним из ведущих факторов в инвалидизации и смертности больных и сердечно – сосудистой паталогией.

В клинической практике прогрессирующая сердечная недостаточность оказывается нередко дебютом ДКМП и особенно идиопатической формы заболевания (4,18,30,31,41).

По данным НИИ кардиологии им. А.Я. Мясникова в стационарных условиях частота случаев ДКМП, как причины ХСН за последние 10-13 лет увеличилась с 27,4 % до 38.8 % (24,25,26).

Первичная ДКМП относится к редко встречающимся заболеваниям сердца, средняя распространенность ДКМП для европейского региона составляет 0,73 - 6,95 па 100000 населения. Популяционные исследования свидетельствуют, что частота распространения идиопатических форм ДКМП колеблется и сильно зависит от диагностических критериев, достигая 36,5 случаев на 100000 обследованных (Codd et aКЛ 2006) причем ежегодно в этой когорте регистрируется до 6-7 новых случаев болезни (90,93).

Впервые термин «кардиомиопатия» был предложен W. Bridgen в 1957 году. Согласно его определению, кардиомиопатия - это группа болезней миокарда неизвестной этиологии некорогенного происхождения. На протяжении длительного времени это понятие неоднократно изменялось, порождая путаницу в терминологии. В последствие, благодаря внедрению современных методов диагностики, как инвазивных, так и неинвазивных, удалось установить происхождение многих кардиомиопатий, и Всемирной Организацией Здоровья предложены классификации, последняя из которых разработана в 1995 году (34.38.39)

Таблица № 1.

Классификация заболеваний миокарда по критериям ВОЗ

1	Кардиомиопатии: (обструктивная и необструктивная)	Специфические заболевания миокарда
2	Дилатационная	Воспалительные
3	рестриктивная	При метаболических и эндокринных нарушениях
4	Аритмогенная дцспазия правого желудочка	При «инфильтративных процессах»
5	Перипортальная	При нейромышечных заболеваниях При воздействии токсических и физических факторов (в том числе алкоголя)

Дилатационная кардиомиопатия, являясь самой распространенной, встречается во всех странах мира. Имеющиеся до недавнего времени

разногласия по вопросам определения кардиомиопатий и отсутствие четких диагностических критериев ДКМП обуславливают трудности проведения эпидемиологических исследований. В связи с этим, на сегодняшний день точные данные о распространенности ДКМП отсутствуют, поскольку большинство проведенных работ носило ретроспективный характер, основываясь лишь на анализе точно установленных диагнозов без учета ранних стадий болезни. По результатам таких исследований удельный вес ДКМП среди других кардиомиопатий составляет 60 % (32.33.35).

В настоящее время большой интерес представляют ДКМП не установленной этиологии, так называемые, идиопатические ДКМП. Многочисленные исследования последнего десятилетия ориентируются на изучение их этиопатогенеза, (4,18,30,32,43.44.45). С помощью молекулярно- биологических технологий выявлена роль энтеровирусов, в частности, группы В коксакивирусов в патогенезе ДКМП. В 68 % случаев, причем энтеровирус встречался в 30 % случаев, аденовирус в 58 %, герпесвирус 8 %, цитомегаловирус в 4 % (78.80.86.91.92.).

Аутоиммунное влияние на развитие идиопатической ДКМП изучено больше на гуморальном иммунитете. Имеются сообщения о наличии кардиальных органоспецифических аутоантител (61,62,63), в большинстве случаев кардиоспецифические ' антитела выявлялись при семейных ДКМП, следовательно, генетические факторы могут иметь большое значение в развитии идиопатических форм ДКМП. Это стало очевидно в результате многих научных исследований. Примерно треть случаев идиопатических ДКМП определены как семейные, при которых преимущественно превалирует аутосомно- доминантное наследование

(аутосомно - доминантные ДКМП). Наряду с последними описываются аутосомно - рецессивные, X - сцепленные, митохондриальные ДКМП (55,88.93.94.95). Идиопатическая ДКМП часто рассматривается как следствие генетического дефекта. Распространенность форм, связанных с наследственностью, различается в зависимости от национальных особенностей. Так, по данным Японских исследователей частота случаев ДКМП, имеющих семейную основу, достигает 30 %. В Соединенных Штатах этот процент колеблется от 6 до 7 %. Учитывая увеличение числа больных ДКМП, актуальной становится проблема выделения стадий заболевания. С учетом поздней диагностики ДКМП у большинства больных и особенностей течения заболевания под влиянием терапии выделено 5 стадий или периодов его развития. Продолжительность этих периодов переменна и зависит от индивидуальных особенностей течения ДКМП, наличия осложнений и эффективности терапии (80.91.92.93).

I период - бессимптомное течение (с момента выявления дилатации левого желудочка);

II период - сердечная недостаточность I-II функционального класса;

III период - сердечная недостаточность II функционального класса; дилатация обоих желудочков, тромбоэмболические осложнения;

IV период - стабилизация состояния на фоне поддерживающей терапии, часто с «синдромом малого выброса»

V период - терминальная стадия, характеризующаяся сердечной недостаточностью IV ФК и ишемическим повреждением внутренних органов.

В литературе имеются сообщения о некоторых разновидностях ДКМП

Перипортальная кардиомиопатия (ПКМП) относится к достаточно редким заболеваниям, однако ассоциируется со значительной материнской смертностью. Перипортальная кардиомиопатия - это форма дилатационной кардиомиопатии с левожелудочковой систолической дисфункцией и клиническими признаками застойной сердечной недостаточности, развивающимися у ранее здоровых женщин в последнем триместре беременности или в послеродовом периоде. Согласно определению Европейского общества кардиологов, ПКМП - форма дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), для которой характерно развитие признаков СН в течение последнего месяца беременности или первых 5 месяцев после родов.

Установлено, что в структуре дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) ее распространенность составила 9,5%. у женщин, страдающих ПКМП, по сравнению с больными с идиопатической ДКМП менее выражена дилатация левых отделов сердца и относительно сохранена сократительная функция ЛЖ при более благоприятном течении хронической сердечной недостаточности и меньшей частоте дестабилизации состояния. Характерным является, что ПКМП развивалась в основном в послеродовой период.(94.96.97.98) ПКМП встречается относительно редко. Заболеваемость ПКМП колеблется от 1 случая на 1300 до 1 случая на 15 тыс. женщин, родивших живых детей (в среднем — 1 случай на 2289 рожениц). В Индии заболеваемость составляет 1 случай на 1374 роженицы. ПКМП чаще болеют женщины негроидной расы, но наиболее высокая заболеваемость отмечается на Гаити: 1 случай на 300 женщин, родивших живых детей, что в 10 раз выше, чем в США.

Заболеваемость перипартальной кардиомиопатией в Европе и Северной Америке относительно невелика 1 случай на 1300-4000 родов (J . Pierce и соавт., 2006, и др.), она значительно выше в странах Африки, где достигает 1 % (I . Вгос- kington , G . Eolington , 2005). Заболевание является достаточно распространенным в Африке 1 случай на 1000 родов, особенно высокая заболеваемость в Нигерии (13% среди всех поступивших в клинику женщин). В США заболевание встречается с частотой 1 случай на 15 000 родов.

Кардиомиопатия такоцубо (синдром "разбитого сердца", синдром ампулы, синдром амфоры, "стрессовая кардиомиопатия")- относится к достаточно редким заболеваниям.. Впервые синдром разбитого сердца был описан 20 лет назад исследователями японцами и получил название “кардиомиопатия такоцубо”—от японского названия ловушки для осьминогов. Острый кардиальный синдром, вид неишемической кардиомиопатии, при котором развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда (сердечной мышцы). В связи с тем, что слабость миокарда может вызываться эмоциональным стрессом, например смертью любимого человека, состояние также называется «синдромом разбитого сердца» , который впервые был описан в 1991 году . По клинической картине кардиомиопатия такоцубо напоминает инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Для данной патологии характерны преходящие нарушения локальной сократимости миокарда - акинезия верхушечных и средних сегментов левого желудочка в сочетании с гиперкинезией его базальных отделов при отсутствии изменений коронарных артерий. Некоторое время считалось, что это заболевание характерно только для японской популяции, но впоследствии оно было описано в Европе и Северной Америке. Встречается данный синдром в основном среди пожилых женщин. Основной дифференциально-диагностический критерий синдрома - ассоциация со стрессом, отсутствие изменений коронарных артерий на

коронарограмме.

Суть болезни в том, что под влиянием описанных факторов происходит внезапное преходящее ослабление сократимости сердечной мышцы.(96.97.98.99)

По симптоматике кардиомиопатия такоцубо напоминает обычный сердечный приступ, однако при этом нет никакой закупорки коронарных сосудов, что обычно служит причиной нездоровья «пламенного мотора». Вместо этого наблюдаются расширение части сердца, ухудшение проводимости ткани и нарушения сердечного ритма. Как можно понять из названия, эта сердечная аномалия развивается в ответ на сильный стресс, связанный, например, с потерей любимого человека. Исследователи утверждают, что таким образом организм не столько идёт на поводу у стресса, сколько пытается ему сопротивляться.

При стрессе, как известно, в кровь поступают огромные количества адреналина, и учёные попробовали симитировать стресс у животных, введя мышам большую дозу этого гормона. Как и ожидалось, у мышей развивался аналог «синдрома разбитого сердца»: часть желудочков плохо реагировала на сократительное возбуждение. То есть при очень сильном стрессе большие дозы адреналина иначе влияют на сердце и защищают его от перенапряжения. «Синдром разбитого сердца» есть лишь меньшее из зол; сердцу требуется несколько дней или недель, чтобы после него прийти в себя. Это, разумеется, лучше, чем смерть мышечных клеток, которые уже не восстановишь.
(95.96.97.98.100)

Любопытно, что многие лекарства, применяемые при высоком давлении, сердечных приступах, ангине, работают похожим образом, то есть защищают сердце от нагрузки, имитируя кардиомиопатию такоцубо.

Митохондриальные ДКМП являются следствием аномалии митохондриальной структуры и дисфункции процесса окислительного фосфорилирования [16]. Как известно, митохондрии имеют собственную ДНК, содержащую всего лишь 37 генов, и свои механизмы транскрипции и трансляции.

X-сцепленных ДКМП. Описаны мутации различных участков гена, отвечающего за синтез белка дистрофина (21 хромосома) [8, 17, 18]. Дистрофин - миокардиальный белок, входящий в состав мультипротеинного комплекса, который связывает мышечный цитоскелет кардиомиоцита с внеклеточным матриксом. Благодаря этому происходит скрепление кардиомиоцитов в экстрацеллюлярном матриксе

1.2 Особенности хронической сердечной недостаточности при ДКМП .

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной в современном здравоохранении в связи с неблагоприятным клиническим течением (заболеваемость, смертность и инвалидизация) и экономическими затратами.

ХСН - серьезная общественная проблема, которая впервые заявила о себе в 1960 году.

Госпитальная статистика США регистрирует своеобразный рекорд: число больных с ХСН превысило 1,4 млн. К концу 80-х годов страдало уже 4 млн. американцев и их число стало увеличиваться на 400 тыс. ежегодно. Подобная частота распространения ХСН отмечается в Австралии, в Англии. (8,9,15,22).

Наиболее точные данные о распространенности ХСН получены в США в результате Фрамингамского исследования (88,89,90,91,92).

Сердечная недостаточность ежегодно развивается у 1 % больных в возрасте 70-79 лет, а в группе 80-89 лет почти у 10 %. Ежегодная заболеваемость сердечной недостаточностью (СН) составляет примерно 300 на 100000 населения (22, 23). В США проживает примерно 5-6 миллионов больных СН, что соответствует 600000 новых случаев заболевания в год. В Швейцарии насчитывается 150000 больных СН, что составляет примерно половину населения Цюриха. В целом распространенность СН в США, Великобритании и Швеции колеблется от 3 до 20 случаев на 1000 населения, а в старшей возрастной группе - от 23 до 130 случаев на 1000 населения. По данным Европейского общества кардиологов, распространенность симптоматической ХСН в европейской почти 10 млн. человек в абсолютных цифрах (25,55,58,64,70,74,78.81).

Факты, приведенные на Европейской конференции по сердечной недостаточности (июнь 2005 г.) свидетельствуют:

- распространенность клинически выраженной ХСН составляет 1,8-2 % в популяции;

- у лиц старше 65 лет частота СН составляет 6-10 % и смертность от ХСН у них выходит на первое место, обгоняя онкологию, инсульты, инфаркты и все другие заболевания. Так что по масштабам и скорости распространения ХСН может быть сопоставима также и с самыми опасными инфекционными заболеваниями;

за последние 10 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет возросло в 6 раз.

ХСН является также одной из наиболее частых причин госпитализаций. Так, в США от 5 до 10 % всех госпитализаций связано с

ХСН, а в Европе ХСН является прямой или косвенной причиной до 70 % всех госпитализаций больных старше 70 лет.

По имеющимся данным (82) частота ХСН в возрастной группе 25-54 года составляет 1 %, в группе 65-74 года 4-5 % и около 10 % у лиц старше 75 лет. Другие исследователи (87) сообщают о 4-х кратном увеличении частоты госпитализации по поводу ХСН по сравнению с периодом 20-летней давности. Во Фрамингамском наблюдении частота ХСН удваивается каждое десятилетие. При этом отмечается незначительное преобладание лиц мужского пола. У 60-70 % пациентов отмечается повторная декомпенсация сердечной недостаточности в течение 6 лет наблюдения ХСН, особенно у лиц с сопутствующим мерцанием предсердий, провоцирует развитие мозгового инсульта.

Актуальность проблемы ХСН для российского здравоохранения не вызывает сомнений. По результатам исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН можно сделать следующие выводы (16,17,18,20.):

- 1) распространенность клинической выраженной ХСН в российской популяции составляет 5,5%, что в 5-10 раз больше чем в Европе (82). Если учитывать также бессимптомную дисфункцию левого желудочка, этот показатель увеличивается до 11,7% населения, то есть о 16 млн. человек.
- 2) Основными заболеваниями, приводящими к возникновению ХСН, являются (в порядке убывания): артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, приобретенные пороки сердца, дилатационная кардиомиопатия.

Существуют общепринятые критерии диагностики ХСН . Для установления этого диагноза необходимо наличие двух больших или двух малых критериев. (96,98,100)

Таблица-2

Фрамингемские критерии сердечной недостаточности

Большие признаки	Малые признаки
- приступы одышки по ночам	- отеки ног
- ночной кашель	- одышка при нагрузке
- ортопноэ	- увеличение печени
- расширение шейных вен	- плевральный выпот
- влажные хрипы в легких	- тахикардия
- кардиомегалия	- снижение массы тела в ответ на лечение
- отек легких	
- ритм галопа	
- повышение венозного давления	
- гепатоюгулярный рефлюкс	
- увеличение магнетиального времени	

ХСН - это прогрессирующий синдром, распознавание которого на ранних этапах затруднено из-за отсутствия высокочувствительных методов диагностики.

Тем не менее, очевидно, что основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертония и сахарный диабет. В общей популяции (26,27,28) 87% случаев ХСН обусловлены ИБС и/или гипертонией. Сопоставляя данные Фремингемского исследования (94,95,96,97.) с проспективными исследованиями SOLVD и DIG, следует отметить, что в

структуре заболеваемости наблюдается отчетливая тенденция к относительному уменьшению доли гипертонии и увеличению ИБС и диабета.

Прогноз больных с ХСН по-прежнему остается одним из самых плохих. ХСН существенным образом влияет на летальность. Наличие сердечной недостаточности ассоциируется с 4-кратным возрастанием риска летальности по сравнению с сопоставимой по возрасту популяционной группой. Шестилетний риск внезапной смерти для этой категории больных составляет 9% для мужчин и 4% для женщин. В целом риск внезапной смерти у этих больных повышен по сравнению с группой контроля в 5 раз. Частота сердечной недостаточности как причины смерти возросла (89,90,91.) в 4 раза по сравнению с 2008 г. Госпитальная летальность после некоторого улучшения стабилизировалась с 2008 г. на отметке 7–10% (65,66,67,68). Низкой остается выживаемость пациентов с ХСН. Так, по данным Фрамингамского исследования с учетом ранней летальности, выживаемость мужчин составляет в среднем 1,7 года, женщин – 3,2 года. При исключении случаев летальности в первые 90 дней цифры возрастают до 3,2 лет для мужчин и 5,4 лет для женщин. По результатам Фрамингамского исследования отмечается существенное уменьшение летальности от ИБС, тогда как летальность от ХСН на протяжении 40-летнего наблюдения осталась неизменной. Уже при очередном анализе результатов Фрамингамского наблюдения стало очевидно, что прогноз ХСН сопоставим с таковым у онкологических больных (96,97,98). Пятилетняя выживаемость мужчин, составляла 25%, женщин – 38%, что хуже аналогичного показателя по многим онкологическим заболеваниям. Но если во Фрамингамской когорте был установлен худший прогноз у мужчин в отношении выживаемости, то в других исследованиях получены разноречивые данные на этот счет (98,99,100). Плохой прогноз в отношении выживаемости был установлен у женщин с диабетом и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), что подтверждает ассоциативную связь диабета с развитием ГЛЖ (98,99,100).

Интересным представляется установленный факт отсутствия динамики летальности от ХСН на протяжении 40 лет наблюдения, несмотря на существенные изменения в медикаментозных подходах к терапии этого состояния.

Прогноз больных с ХСН зависит от множества факторов, прямо или косвенно воздействующих на выживаемость пациентов. Основными факторами, определяющими прогноз данного контингента пациентов, являются:

1. Этиология.
2. Функциональный класс ХСН.
3. Фракция выброса и размеры полости левого желудочка.
4. Нарушения ритма и проводимости.
5. Состояние центральной и периферической гемодинамики.
6. Нейрогормональная активность.
7. Поражение органов-мишеней (почки, печень, мышечная система и др.).
8. Лечение.

Безусловно, каждый отдельный фактор не может полностью предопределить исход заболевания, только их совокупность оказывает влияние на прогноз, а в настоящее время известно уже более 40 факторов. Конечно, желательно учитывать все факторы риска. Но мы не будем останавливаться на всех факторах прогноза при ХСН. Рассмотрим один, которому принадлежит важнейшая роль в развитии и прогрессирование сердечной недостаточности, – систолическая функция левого желудочка.

Трудно переоценить значение систолической функции для оценки прогноза больных ХСН: в большинстве исследований величина фракции выброса и другие индексы сократимости показали себя независимыми предикторами смертности и выживаемости больных ХСН как при моно-, так и при многофакторном анализе (90,91,92,93,94), Увеличение объема полости

левого желудочка и снижение фракции выброса сопряжены с повышенным риском развития ХСН и смерти, увеличение сердца по результатам рентгенологических исследований ассоциируется с трехкратным увеличением смертности среди больных, перенесших инфаркт миокарда. Существование такой взаимосвязи было подтверждено с помощью контрастной вентрикулографии левого желудочка. Следовательно, размеры левого желудочка можно рассматривать как мощный независимый предиктор развития ХСН и выживания больных с коронарной болезнью сердца.

Популярным показателем сократимости является величина фракция выброса, эхокардиографическое определение которой отличается высокой точностью и воспроизводимостью, что было доказано при ее сопоставлении с данными инвазивных методов. Важно подчеркнуть, что величине фракции выброса и в настоящее время большинство врачей придают значение приоритетного фактора, определяющего тяжесть клинических проявлений декомпенсации, переносимость нагрузок и выраженность компенсаторных гемодинамических сдвигов.

1.3 Современные принципы лечения ХСН.

Лечение больных с ХСН представляет собой одну из актуальных и наиболее сложных задач, современной кардиологии. Поскольку ХНК является синдромом, который может развиваться как осложнение практически всех заболеваний сердечно - сосудистой системы, то терапия больного с хронической декомпенсацией должна обязательно включать в себя не только борьбу с ХНК, но и лечение основного заболевания, осложнившегося сердечной недостаточностью.

Главная идея современной тактики лечения больного с ХСН - это попытка наиболее ранней терапии на самых начальных стадиях болезни

для достижения максимально возможного успеха и предотвращения прогрессирования патологического процесса (2,3,8,20,22,23).

Идеальный итог терапии - возвращение пациента к нормальной жизни! обеспечивая ее высокое качество.

Исходя из изложенного, целями при лечении ХСН являются:

1. Устранение симптомов заболевания - одышки, сердцебиения, повышенной утомляемости, задержки жидкости в организме.
2. Защита органов-мишеней (сердце, почки, мозг, сосуды, мускулатура) от поражения.
3. Улучшение «качества жизни».
4. Уменьшение числа госпитализаций.
5. Улучшение прогноза (продление жизни).

Тактика ведения больного с ХСН предполагает выделение нескольких взаимодополняющих принципов. Конечно, медикаментозная терапия занимает в этом ряду главное место, вспомогательные мероприятия, такие как соблюдение диеты и оптимального режима активности помогают в достижении желанной цели (20,22,26,43,44,45).

Физическая реабилитация пациентов занимает важное место в комплексном лечении больных с ХСН. Подразумевается ходьба или тредмил, или велотренинг 5 раз в неделю по 20 - 30 мин. при достижении 80% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) или при достижении 50-70% от максимального потребления кислорода. Продолжительность такого курса тренировок в контролируемых исследованиях достигала 1 года, хотя в практике возможно и более длительное применение. При проведении длительных тренировок может

снижаться активность нейrogормонов и восстанавливаться чувствительность к медикаментозной терапии (2,8,67.71.72).

Это главное отличие от принципов, провозглашавшихся еще 10 лет назад. Резкое ограничение нагрузок оправдано лишь в период развития левожелудочковой недостаточности. Вне острой ситуации отсутствие нагрузок ведет к структурным изменениям скелетных мышц, которые сами по себе изменены при ХСН, синдрому детренированности и в дальнейшем - к неспособности выполнять физическую активность. А умеренные физические тренировки (конечно, на фоне терапии) позволяют снизить уровень нейrogормонов, повысить чувствительность к медикаментозному лечению и переносимость нагрузок, а следовательно, и эмоциональный тонус, и «качество жизни» (2,3,8,20,24,26,43,45.48).

Медикаментозная терапия подразумевает 2 основных принципа: инотропную стимуляцию сердца и разгрузку сердечной деятельности. Из положительных инотропных средств для длительного лечения ХСН применяют сердечные гликозиды. Разгрузка сердца может быть разделена на 4 вида - объемная (применяются диуретики), гемодинамическая (вазодилаторыг и/или дигидропиридины длительного действия), нейrogуморальная (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к А И (АРА II), антагонисты АД) и миокардиальная - (блокаторы бета-адренорецепторов).

Более 200 лет, после внедрения сердечных гликозидов с 1775 г, с того времени, когда английский врач W. Withering впервые использовал траву наперстянки при лечении отеков и обосновал действие листьев этого растения на сердечную мышцу, именно с этого времени и начинается эра

сердечных гликозидов (оказавшихся действующим началом наперстянки) в терапии сердечной недостаточности и до начала 90-х годов XX в., главным принципом лечения ХСН считалась стимуляция сердца. Ставился знак равенства между плохой работой сердца и признаками ХСН, что получило название кардиальной модели ХСН.(88.89.91.93.94) Важнейшие проявления ХСН - нарушения обмена электролитов и воды в организме, приведшие с 50-х годов к разработке кардиоренальной модели ХСН, предполагавшей ведущую роль почек и избыточной задержки жидкости в развитии и прогрессировании ХСН. Ключом к успешному лечению считали мочегонные средства.

Активные поиски новых препаратов для лечения сердечной недостаточности привели к тому, что с 70-х годов господствовала гемодинамическая теория ХСН, в которой главенствующая роль отводилась нарушениям периферического кровообращения и оптимальными средствами терапии объявлялись периферические вазодилататоры, расширяющие артериолы и вены и опосредованно снижающие нагрузку на сердце. В 80-е годы ведущей стала нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, приведшая к началу 90-х годов к формированию концепции «кардиомиопатии перегрузки». Было доказано, что активация не только циркулирующих, но и тканевых нейрогормонов при ХСН приводит к специфическим изменениям в органах и системах организма, в том числе и в сердце, независимо от характера заболевания, приведшего к декомпенсации. Для лечения стали применять препараты, блокирующие активность нейрогормонов, даже несмотря на то, что такие средства могут снижать сократимость миокарда. То, что казалось невозможным на протяжении более 200 лет,

стало реальностью. В лечении ХСН начали использовать препараты, обладающие отрицательным инотропным эффектом, ИАПФ. Для медикаментозной терапии рекомендованы пять классов лекарственных средств - ИАПФ, БАБ, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона. При этом у больных с начальными стадиями должны применяться минимум два, а у пациентов с более тяжелыми формами минимум четыре лекарственных препарата из этих групп. К сожалению, в России эти препараты часто заменяются другими - но-шпой, настойкой боярышника, корвалолом, адельфаном, клофелином, короткодействующим нифедипином. При этом прием препаратов из рекомендованных групп производится с использованием недостаточных дозировок - например, средняя доза эналаприла составляет 14,8 мг (37% от максимальной рекомендованной), каптоприла - 45,7 мг (30,5% максимальной рекомендованной). 0,392 мг - это почти в 1,5 раза превышает рекомендованную дозу в 0,25 мг (23,25,26,33,42,43,44,45).

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на 3 категории.

1. **Основные** эффект которых доказан, не вызывает сомнений и которые рекомендованы во всем мире:

ИАПФ - всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;

диуретики - всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме;

сердечные гликозиды - в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме, хотя при мерцательной аритмии они остаются средством выбора;

бета-адреноблокаторы - «сверху» (дополнительно) на ИАПФ.

Как видно, к основным средствам лечения ХСН относятся лишь 4 класса лекарственных средств. В литературе имеется единственное исследование о возможности улучшения прогноза больных при применении комбинации вазодилататоров [нитратов (изосорбида динитрат) вместе с гидралазином (апрессином)], однако эти результаты никогда не были подтверждены, а побочные реакции подобного лечения (тахикардия, гипотония, головная боль) столь выражены, что в «эру» ИАПФ рекомендовать подобный метод лечения нецелесообразно. В 1997 г. в Европейских рекомендациях указывалось, что такая комбинация может быть правомочной заменой ИАПФ при их непереносимости. Однако в 1999 г. обоснованной заменой при плохой переносимости ИАПФ выглядят другие нейрогормональные модуляторы - АРА II (20,25,26).

2. Дополнительные эффективность и безопасность которых показана в крупных исследованиях, но требует уточнения:

антагонисты рецепторов к альдостерону (альдактон), применяемые вместе с ИАПФ больным с выраженной ХСН;

АРА II, используемые у больных, плохо переносящих ИАПФ;

блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодинин), применяемые при клапанной регургитации и неишемической этиологии ХСН.

3. Вспомогательные эффект которых и влияние на прогноз больных с ХСН не известны (не доказаны), но их применение диктуется определенными клиническими ситуациями:

периферические вазодилататоры - (нитраты) при сопутствующей стенокардии;

антиаритмические средства - при опасных для жизни желудочковых аритмиях;

аспирин - у больных после перенесенного ОИМ; кортикостероиды - при упорной гипотонии;

негликозидные инотропные стимуляторы - при обострении ХСН, протекающем с упорной гипотонией;

непрямые антикоагулянты - при дилатации сердца, внутрисердечных тромбозах, мерцательной аритмии и после операций на клапанах сердца.

На основании имеющихся клинических данных, рандомизированных исследований улучшение выживаемости больных ХСН можно связать со сменой терапевтических подходов и внедрением в практику лечения новых классов лекарственных препаратов, а именно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторов (БАБ)

За последние годы в крупномасштабных международных исследованиях убедительно доказана высокая эффективность ингибиторов АПФ в лечении сердечной недостаточности (67,70.74.78.82.94.95).

Впервые появившиеся в клинической практике в середине 70-х годов ИАПФ (первым был каптоприл) остаются самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX в. За прошедшие 20-25 лет они были названы и «краеугольным камнем лечения ХСН», и «золотым стандартом терапии» (99,100), даже весь последний период в лечении ХСН определен как «эра ИАПФ». В настоящее время наиболее изученные ИАПФ имеют 4 показания к применению, которые включают в себя наряду с ХСН также артериальную гипертензию, и диабетическую нефропатию.

Их вазодилатирующий и диуретический эффекты ещё больше увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов (1,3,8,20,22,24,25,43,44,68,74,80.).

Уникальность ИАПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта:

- немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов
- отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов;

Второй (по порядку, но отнюдь не по значению) механизм действия определяет особенную эффективность ИАПФ, позволяя им не только влиять на клиническое состояние пациентов, но и защищать органы-мишени (сердце, почки, мозг, периферические сосуды, скелетную мускулатуру) от необратимых изменений, происходящих при прогрессировании ХСН. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в лечении застойной сердечной недостаточности (ЗСН) изучена в серии контролируемых исследований в целом более чем у 100000 пациентов.

Первым таким протоколом, доказавшим способность ИАПФ снижать смертность больных с самой тяжелой ХСН (IV ФК) было исследование consensus, завершившееся в конце 1987 г. Впервые было продемонстрировано, что ИАПФ лизиноприл в дозе до 40 мг/сут при

добавлении к традиционной тогда терапии гликозидами и мочегонными снижал (по сравнению с плацебо) риск смерти пациентов с тяжелой ХСН на 40 % после 6 мес. и на 31 % после 12 мес. терапии. После окончания года наблюдения, основываясь на прекрасных результатах, все больные были переведены на лечение ИАПФ (34.40).

В начале 2009 г. был произведен анализ 10-летней судьбы больных, наблюдавшихся в исследовании consensus еще 4 года после окончания активной фазы исследования (12 мес) кривые не сходились так длительно продолжался эффект более раннего назначения лизиноприла (95.96.97.98). На протяжении всех 10 лет снижение риска смерти под влиянием ИАПФ составило 30 %.

Учитывая то, что ИАПФ всегда замедляют появление новых случаев ХСН вне зависимости от исходной характеристики больных, препарата, дозы и длительности лечения, можно предположить о благотворном действии этих веществ как едином эффекте для всей группы в целом.

Необходимо помнить, что ни гипотония, ни начальные проявления почечной дисфункции не являются противопоказаниями для назначения ИАПФ, а лишь требуют более частого контроля, особенно в первые дни лечения. ИАПФ не показаны лишь 5-7% больных с ХСН, которые демонстрируют непереносимость этих лекарственных средств. (88.90.92.96.97.98.99.100).

Благодаря высокой эффективности, способности улучшать прогноз больных и малому числу побочных реакций ИАПФ заслуженно занимают первую позицию среди препаратов, используемых в лечении ХСН, являясь единственными из современных средств лечения ХСН, которые позволяют достичь клинического улучшения при всех стадиях декомпенсации, улучшать качество жизни и выживаемость больных.

Неназначение ИАПФ при ХСН не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти. Подводя итог применения ИАПФ можно сказать, что эра ингибиторов АПФ в лечении ХСН продолжается. (22,25,43,48.52.56).

Известно, что ингибиторы АПФ (70.78) существенно улучшают качество жизни, повышают переносимость и время физических нагрузок. Однако ни в качестве средств монотерапии и ни при комбинированном применении с традиционной терапией они не решают всех проблем фармакотерапии ХСН. (84.88.90.92).

Успешное расширение применения ИАПФ Лизиноприла обусловлено позитивными результатами многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), представивших убедительные данные о наличии у ИАПФ разнопланового органопротекторного потенциала и, что особенно важно, способности отчетливо улучшать прогноз при АГ, ИБС, ХСН, ХЗП, СД. После включения ИАПФ в качестве базисных препаратов в схему лечения перечисленных патологических состояний в рекомендации соответствующих крупнейших ассоциаций мира (в том числе, конечно, и отечественных) без назначения этих препаратов (при их переносимости) сложно представить себе лечение многих наших пациентов. В качестве адекватного и вполне современного выбора среди ИАПФ при целом ряде ситуаций может быть лизиноприл (гидрофильный ИАПФ, выводящийся почками, с кратностью приема 1 раз в сутки). Лизиноприл (с учетом GISSI-3) может применяться у больных с ОКС и у постинфарктных пациентов, а также при ХСН (ATLAS и др.), сахарном диабете (EUCLID и др.), ХЗП (CALM и др.). Лизиноприл остается ценным орудием для снижения

сердечно-сосудистого и почечного риска у многих наших больных — при выборе ИАПФ его не следует сбрасывать со счетов. (А.Э. Багрий)

Фармакокинетика и фармакодинамика лизиноприла. Лизиноприл подавляет активность ангиотензин превращающего фермента, прочно связываясь с атомом цинка в его молекуле своей карбоксильной группой. Лизиноприл тормозит активность АПФ крови в течение значительно большего времени, чем каптоприл, в связи с чем длительность его антигипертензивного эффекта более чем вдвое больше (2.3.11, 12).

После приема внутрь всасывается около 60% принятой дозы лизиноприла. В печени, а также в других тканях большая часть лизиноприла после деэстерификации превращается в лизиноприлат, а примерно 12% принятой внутрь дозы — в два дикетопиперазиновых метаболита, не обладающих биологической активностью. В течение 1 — 2 ч после приема внутрь концентрации лизиноприла в плазме крови достигают максимума. Биодоступность лизиноприла не изменяется при приеме его совместно с пищей, однако пища примерно на 30 мин удлиняет время, в течение которого концентрации лизиноприла и его активного метаболита в плазме достигают максимума. Связывание лизиноприла и лизиноприлата с белками плазмы составляет 97% (13.14.15).

Период полужизни лизиноприла в плазме равняется 1 ч. Выведение лизиноприлата происходит в две фазы: полупериод его начальной элиминации составляет 2 ч, конечной элиминации — 26 ч (4.5).

Основной путь выведения лизиноприла из организма — экскреция почками. Около 30% принятой внутрь дозы препарата обнаруживается в моче в виде лизиноприлата, примерно 3% — в виде квпнаприла и 12% — в виде неактивных дикетопиперазиновых метаболитов. Остальная часть принятой внутрь дозы выводится с калом, причем она включает как не-всосавшийся лизиноприл, так и лизиноприл и его метаболиты, которые

экскретируются с желчью (5.6.7.).

Нет доказательств того, что возраст оказывает существенное влияние на фармакокинетические параметры лизиноприла или лизиноприлата. В то же время (три тяжелых заболеваниях печени и почек эти параметры значительно изменяются.) у больных с поражением печени значительно удлиняется время, в течение которого концентрации лизиноприла в плазме крови достигают максимума (с 0,7 до 1,7 ч), и увеличивается начальный период полувыведения препарата (с 0,7 до 1,4 ч). Максимальные концентрации лизиноприлата в крови снижаются на 70%, при этом период его начального полувыведения не изменяется, поэтому больным с серьезными нарушениями функции печени не рекомендуется назначать лизиноприл и другие пролекарственные формы ингибиторов АПФ.

У больных с нарушенной функцией почек замедляется выведение лизиноприла из организма. Как показали, почечный клиренс лизиноприла и его активного метаболита находится в прямой зависимости от клиренса эндогенного креатинина. У больных с почечной недостаточностью начальная доза лизиноприла не должна превышать 2,5 мг/сут, а максимальные дозы должны быть в 2 — 4 раза меньше, чем у больных с нормальной функцией почек (5).

Лизиноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ высоким липофильностью, что позволяет ему легче проникать в ткани и тем самым подавлять активность АПФ не только в кровяном русле, но и в органах. Поданным уточнили что, индекс липофильности лизиноприлата выше, чем каптоприла, эналаприлата, рамиприлата и периндоприла

Другое важное преимущество лизиноприла — высокое сродство его активного метаболита к ангиотензин превращающему ферменту. Судя по концентрации ингибиторов АПФ и их активных метаболитов, которые тормозят активность АПФ в плазме крови человека на 50%, лизиноприлат в

30 — 300 раз сильнее, чем лизиноприл, эналаприлат, рамиприлат или фозиноприлат,

Наибольшее торможение активности АПФ в крови и тканях обнаруживается через 2 ч после приема лизиноприла внутрь. Через 24 ч активность АПФ в плазме крови все еще остается на 25% ниже, чем максимальная, в почках — на 35% ниже, в миокарде — на 40%. Таким образом, в сердце и почках лизиноприл подавляет активность ренин-ангиотензиновой системы в течение более длительного времени, чем в плазме крови.

Медленной диссоциацией лизиноприлата от АПФ в тканях объясняют, почему период его конечной полуэлиминации достигает 26 ч, хотя период его начальной полуэлиминации составляет лишь 2 ч.

Лизиноприл обладает определенной тканевой селективностью. После приема внутрь препарат эффективно подавляет активность АПФ в плазме, легких, почках, причем его эффективность зависит от принимаемой дозы. В то же время лизиноприл не изменяет активности АПФ в головном мозге

Таким образом результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что лизиноприл оказывает продолжительное действие на активность АПФ в плазме, сердце, почках и сосудистой стенке. Лизиноприл не оказывает прямого влияния на активность АПФ в головном мозге, а значит, и на деятельность центров, регулирующих активность симпатико-адренальной системы и секрецию ангиотензин-превращающего (апидиуретического гормона).

Механизмы действия лизиноприла, как и других ингибиторов АПФ, достаточно хорошо изучены и включают подавление чрезмерной активации циркулирующей (плазменного и тканевых (локальных) ренин-ангиотензиновых систем, а также накопление в крови и тканях брадикинина — основного эффекторного пептида калликреин-кининовой системы. Эти эффекты лизиноприла объясняются торможением активности ангиотензин-превращающего фермента, который катализирует образование основного

эффекторного пептида ренин-ангиотензиновой системы — ангиотензина I, а также инактивацию брадикинина,

Основные сердечно-сосудистые эффекты лизиноприла, как и других ингибиторов АПФ, связаны с торможением превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Торможение активности АПФ в плазме крови приводит к уменьшению образования ангиотензина II, оказывающего vasoconstrictorное действие. Установлено, что параллельно со снижением концентраций ангиотензина II в плазме происходит дилатация периферических артерий и снижается общее периферическое сосудистое сопротивление.

В экспериментальных исследованиях показано, что независимо от антигипертензивного действия лизиноприл оказывает прямое влияние на структуру и функцию левого желудочка и артериального русла при артериальной гипертензии. У больных со спонтанной гипертензией применение лизиноприла в значительной мере предупреждает развитие гипертрофии левого желудочка, миокардиофиброза, а также утолщение стенки артерий в результате гипертрофии ее средней оболочки (13,14).

Лизиноприл вызывает значительную дилатацию почечных и коронарных артерий, улучшая тем самым кровоснабжение этих органов. У больных со спонтанной гипертензией лизиноприл снижает почечное сосудистое сопротивление; увеличивает почечный кровоток, а также экскрецию натрия с мочой. Все эти почечные эффекты зависят от дозы препарата.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает калийсберегающее действие, увеличивает экскрецию мочевой кислоты и чувствительность тканей к инсулину, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает фибринолитическую активность крови. (14,15,16).

Наряду со снижением АД ингибиторы АПФ вызывают обратное развитие гипертрофии мышечной оболочки артерий и артериол и увеличивают отно-

шение просвет сосуда толщина его средней оболочки. Препарат улучшает функцию эндотелия, что проявляется уменьшением образования на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензина II и увеличением образования окиси азота. Ангиотензин II и окись азота оказывают прямо противоположные влияния на факторы атерогенеза. Ангиотензин II непосредственно или через посредство других медиаторов стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повышает проницаемость эндотелиального покрова для атерогенных липопротеидов и увеличивает высвобождение из тромбоцитов и лейкоцитов биологически активных веществ, обладающих прокоагулянтными и противовоспалительными свойствами. Окись азота, напротив, тормозит миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов и высвобождение из тромбоцитов и лейкоцитов провоспалительных медиаторов⁷ и факторов роста (15.16,17)

Таким образом, антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ обусловлено их способностью улучшать функцию эндотелия, из которого высвобождается окись азота, тормозить миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, а также агрегацию тромбоцитов, повышать фибринолитическую активность крови, предупреждать высвобождение из тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов прокоагулянтных, провоспалительных и пролиферативных факторов. Прямые доказательства способности ингибиторов АПФ замедлять прогрессирование атеросклеротических поражений у человека отсутствуют. В 3-летнем рандомизированном исследовании в частности, предполагается оценить влияние лизиноприла. Цель исследования заключается в том, чтобы определить, может ли длительная терапия ингибиторами АПФ улучшить отдаленный прогноз у больных с ДКМП с ХСН.

При монотерапии лизиноприл, не уступая по анти-гипертензивной эффективности другим ингибиторам АПФ, гораздо лучше переносится

больными. Так, по сводным данным сравнительных исследований, у больных гипертонической болезнью побочные эффекты при лечении лизиноприлом встречались реже, чем при лечении каптоприлом, эналаприлом и лизиноприлом (в 12% случаев по сравнению с 16, 15 и 21%) [122]. Из-за побочных эффектов лизиноприл пришлось отменить у 3% больных, каптоприл — у 6,4%, эналаприл — у 8,0%.

Согласно результатам исследований, проведенных в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова, в последнее десятилетие отмечается достоверное улучшение выживаемости больных ХСН. Положительные изменения касаются больных с различной этиологией декомпенсации, но более выражены при дилатационной кардиомиопатии и ревматических пороках сердца, при которых трехлетняя смертность снизилась на 29% и 15% соответственно. Снижение смертности больных с недостаточностью кровообращения ишемической этиологии не столь значительно и составляет всего 4%.

По мнению ведущих кардиологов России и США, основной причиной, способствующей улучшению прогноза больных ХСН в последние годы, является смена терапевтических подходов и повсеместное внедрение в клиническую практику новых групп ИАПФ. Однако право называться «средством номер один» при лечении больных ХСН ингибиторы АПФ заслужили не только из-за положительного влияния на прогноз, но и благодаря уникальному свойству воздействовать на все «уровни» ХСН: повышать толерантность к нагрузкам, замедлять прогрессирование декомпенсации сердечной деятельности, воздействовать на качество жизни и улучшать клиническую симптоматику. Важен и тот факт, что ингибиторы АПФ являются одними из самых безопасных средств терапии больных с недостаточностью кровообращения и хорошо переносятся большинством пациентов. Полученные в ряде исследований (ATLAS, GISSI-3, EUCLID)

результаты дают основание с уверенностью утверждать, что длительная терапия ингибитором АПФ лизиноприлом эффективно влияет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития сердечной недостаточности, причем эффект препарата прослеживается во всех группах пациентов, вне зависимости от пола, возраста, наличия исходного поражения сердечно–сосудистой системы. Важно отметить, что терапевтическое действие лизиноприла у больных ХСН проявлялось независимо от наличия, отсутствия у них клинических признаков болезни

Таким образом, лизиноприл является одним из хорошо изученных ингибиторов АПФ, эффективность которого убедительно доказана при лечении больных с сердечно–сосудистыми заболеваниями.(12,14)

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что на сегодняшний день иАПФ являются перспективной группой препаратов в лечении ХСН, и их можно назвать “золотым стандартом” в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ Клиническая характеристика больных.

Исследования, целью которого было изучение клинико-гемодинамической эффективности лизиноприла у больных с дилатационной кардиомиопатией различной этиологии с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса (ФК).

Исследование проводилось в Самаркандской областной больнице, в период 2010-2013 годы.

2.1. Характеристика больных: В исследование включались больные с дилатационной кардиомиопатии. Диагноз «дилатационная кардиомиопатия» был ранее выставлен больным с дилатацией полостей сердца некоронарогенного происхождения, увеличенными размерами сердца (КДРЛЖ более 6,0 см) без признаков коронарного атеросклероза (на основании анамнестических, клинических данных, показателях ЭКГ или ЭхоКГ, свидетельствующих о перенесенном инфаркте миокарда и наблюдались по месту жительства, в районных, городских, областной консультативно-диагностической поликлиниках. Потбор пациентов осуществлялся следующим путем скрининга больных с дилатационной кардиомиопатией с ХСН II-III ФК по NYI-IA из числа пациентов Самаркандской областной больницы. У пациентов, соответствующих критериям отбора, после получения согласия на участие в исследовании добивались стабилизации состояния с помощью базисной терапии сердечными гликозидами, диуретиками, при необходимости пролонгированными нитратами.

У многих пациентов установить истинную длительность существования дилатационной кардиомиопатии представляет

определенные трудности, так как заболевание долгое время протекает бессимптомно или в стертой форме.

По нашим наблюдениям доклинический (скрытый) период может длиться от 1 года до 10 лет, и только прогрессирующая сердечная недостаточность заставляет большинство больных обратиться за медицинской помощью.

В амбулаторных условиях больные предъявляли жалобы на быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, усиленной ходьбе, иногда кратковременные перебои в работе сердца.

В пяти случаях диагноз был установлен случайно, как «находка» при профосмотрах больных. Не всегда имеющиеся признаки кардиомегалии и неспецифические изменения на ЭКГ в виде гипертрофии левого желудочка, неполной и полной блокады правой ножки пучка Гиса, наличие мерцания предсердий, синусовой тахикардии или брадикардии не наводили врачей общеполитической сети на мысль о постановке диагноза дилатационной кардиомиопатии и только ЭхоКГ - обследование позволило поставить окончательный диагноз.

Все другие пациенты - 18 (69,2 %) обратились за медицинской помощью на этапе сердечной недостаточности и были госпитализированы в стационар с диагнозом: острый миокардит, ревматизм, перикардит, ИБС, прогрессирующей стенокардией, впервые возникшей мерцательной аритмией, клиникой тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Критериями стабилизации было отсутствие какой-либо динамики в течение двух недель; прироста веса пациента менее 1,0 кг. при приеме постоянных доз сердечных гликозидов и/или диуретиков. После стабилизации состояния больным проводились все нижеописанные

обследования. При условии стабильности состояния и соответствии всем критериям отбора больной включался в исследование. Включенные в исследование пациенты были разделены на группы методом простой рандомизации. Рандомизированные больные наблюдались амбулаторно в течение 6 месяцев.

Исследование на этапе отбора включало: клиническое обследование, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, общеклинический (оценивались пара метры гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический анализы крови (определялись электролиты, общий белок, глюкоза, билирубин, трансаминазы, ЛДГ, мочевины, креатинин), общий анализ мочи, ЭхоКГ- исследование, велоэргометрию. Проспективное исследование выполнено у 30 больных дилатационной кардиомиопатией, лечившихся в областной больнице Самаркандской области с 2010- года по 2012 г.

В исследование включали больных ДКМП с ХСН II-III ФК по NYHA обоего пола в возрасте от 20 до 59 лет с отсутствием противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ.

В исследование не включали больных с ДКМП, осложненной ХСН IV ФК и со сложными нарушениями ритма: мерцательной аритмией, полипотной желудочковой экстрасистолией, а также больные с наличием противопоказаний к назначению исследуемых препаратов или их непереносимости в анамнезе и женщины в детородном возрасте.

Критериями вторичного исключения в ходе исследования были: развитие серьезных побочных эффектов; отказ больного от дальнейшего участия в исследовании; несоблюдение протокола исследования, включая неадекватный прием препаратов; повышение уровня мочевины

и креатинина в крови более чем в 2 раза от исходного значения. На этапе первичного обследования нами выявлено 30 больных, соответствующих критериям отбора

До включения в исследование 26 (86,6 %) из 30 больных регулярно получали различные лекарственные препараты по поводу недостаточности кровообращения. При этом 10 (33,3%) принимали мочегонные; 4 -13% - сердечные гликозиды; 7 -23,7 %, нитраты. 5 (16,6 %) больных лечились эпизодически.

Таблица 3

Клинико-демографическая характеристика группы наблюдения

Признак	Абсолютное значение	%
Мужчины/женщины	21/9	70/30
Возраст, лет	43,4±3,1	
Тяжесть ХСН:		
II ФК ХСН	20	66.6
III ФК ХСН	10	33.3
Средняя продолжительность ДКМП, лет	3,3±0,7	
Основной ритм:		
Синусовый	25	83,3
Желудочковая экстрасистолия	25	83.3
Клинико-инструментальные показатели:		

Одышка при нагрузке	20	66.6
Одышка при малейшей физ. активности	10	33.3
Слабость, быстрая утомляемость	30	100
Ортопноэ	12	40
Хрипы в легких	0	0
Гепатомегалия	4	13
Набухание шейных вен	12	40
Отечный синдром	19	63.3
Никтурия	3	10
ЧС080 уд. в мин	26	86.6
КДР>6,0 см	30	100
Рентгенографические признаки застоя в легких	4	13.3
ФВ<25%	20	66.6

Больные ДКМП, включенные в исследование были распределены по этиологическим признакам на следующие группы:

I группа - больные идиопатической дилатационной кардиомиопатией 15 больных

II группа- больные дилатационной кардиомиопатией 15 больных

Итак, под наблюдением находились 30 больных дилатационной кардиомиопатией, возрасте от 20 до 59 лет; средний возраст $43,3 \pm 2,7$ года) - с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, подтвержденной эхокардиографическим методом.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Исследование выполнено у 30 больных дилатационной кардиомиопатией, лечившихся в областной больнице Самаркандской области с 2010- года по 2012 г.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводились общеклиническое, инструментальное и лабораторные методы обследования. В открытое неконтролируемое исследование¹ были включены 21 мужчин и 9 женщины со стабильным течением клинически выраженной ХСН II или III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА)

Оценка клинического состояния больных проводилась исходно и в динамике через два и шесть месяцев с использованием общепринятых методов (опрос, осмотр, физическое обследование). Результаты обследований заносились в клиническую историю болезни. Разделение больных на стадии хронической сердечной недостаточности производили согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

I ФК ХСН - заболевание сердца, которое не ограничивает физическую активность. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиений, одышки.

II ФК ХСН - заболевание сердца, которое вызывает легкие ограничения физической активности. В покое самочувствие хорошее. Обычная физическая активность приводит к усталости, учащенным сердцебиениям, одышке.

III ФК ХСН - заболевание сердца, которое вызывает значительные ограничения физической активности. В покое самочувствие хорошее.

Минимальная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке.

IV ФК ХСН - заболевание сердца, при котором любая физическая активность вызывает ощущение дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое.

Обязательным для всех пациентов был динамический один раз в 4 недели контроль за общим анализом крови и мочи, а также биохимическими показателями плазмы (электролиты, креатинин, мочевины, АсТ, АлТ, ЛДГ, глюкоза, билирубин, общий белок, холестерин).

2.2.2 Эхокардиографическое исследование систолической и диастолической функции левого желудочка

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось всем больным, находящимся под наблюдением, исходно и в динамике на фоне различных типов медикаментозного лечения.

Структурные и гемодинамические характеристики сердца изучались методом эхокардиографии, которая выполнялась в стандартных позициях на ультразвуковой системе "Philips in vision CHD 3D dopler" (Голландия), с использованием датчика 5С2, частотой регистрации от 2,5 до 5 МГц. Визуализация структур сердца производилась из парастерального и верхушечного доступов по длинной и короткой осям в положении пациента на левом боку или спине. В процессе исследования определяли систолическую, диастолическую функцию сердца, а также размеры и объемы полостей сердца. Исследовали фракцию выброса левого желудочка, которую рассчитывали

конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ: Для корректности статистической обработки использовали индексы размеров и объемов, для чего эти показатели были отнесены к поверхности тела больного.

Измерение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ осуществлялось сразу ниже створок митрального клапана по стандартной методике. Конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ вычислялись автоматически. Вычисления проводились минимум по 3-м комплексам, с последующим автоматическим расчетом показателей ударного объема (УО), фракции выброса ЛЖ. (ФВ), степени укорочения преднезаднего размера ЛЖ в систолу (%AS). По стандартным формулам рассчитывали сердечный индекс (СИ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ).

2.2.3 Методика проведения теста с физической нагрузкой

Для оценки толерантности к физической нагрузке был использован велоэргометрический тест (ВЭМ), который проводился всем обследованным больным исходно и в динамике на фоне различных типов медикаментозного лечения.

Велоэргометрия проводилась на велоэргометре «Ритм» (Украина). Нагрузка начиналась с 30Вт и непрерывно ступенчато увеличивалась каждую минуту на 10 Вт при скорости педалирования 60 оборотов в минуту. Критерии прекращения пробы соответствовали общепринятым и рекомендованным ВОЗ. Критериями прекращения нагрузки были: 1 -выраженная усталость больного, одышка, слабость, головокружение; появление «ишемических» изменений на ЭКГ исходно имевшихся ЖЭ

или появление желудочковых аритмий более высокой градации, в том числе пробежек ЖТ; 4 - повышение АД >180/110 мм.рт.ст.; 5 - достижение субмаксимальной величины ЧСС.

Велоэргометрия проводилась при постоянном мониторинговании ЭКГ в 12-ти отведениях на электрокардиографе FX-326 U фирмы «Кардиолап» (Россия). Каждую минуту измерялось АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова, контроль за ЧСС осуществлялся по ЭКГ. Оценивалась максимальная нагрузка (МН) в ваттах (Вт) и общее время выполненной нагрузки (ВН) в секундах.

В исследование включались только те пациенты, у которых при проведении первой велоэргометрии прекращение нагрузки было вызвано одышкой и/или мышечной слабостью. Пациенты, которые прекращали нагрузочный тест из-за приступа стенокардии, выраженного повышения АД или возникновения опасных нарушений ритма сердца в дальнейшее исследование не включались.

2.2.4 Исследование качества жизни

Для оценки качества жизни у больных использовали стандартизированную анкету «Опросник Миннесотского университета для больных сердечной недостаточностью» (опросник ML1-1FQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Выбор этого опросника обусловлен его высокой специфичностью для больных с недостаточностью кровообращения, а также высокой чувствительностью и воспроизводимостью (158).

Анализировали 21 переменную, отражающие основные сферы качества жизни, содержащие вопросы физического состояния, психического и социально-экономического статуса.

Таблица 4

Анкета качества жизни

	Нет	Не очень				Очень
		1	2	3	4	5
Отеки голеней, стоп	0	1	2	3	4	5
Необходимость отдыха днем	0	1	2	3	4	5
Трудности подъема по лестнице	0	1	2	3	4	5
Трудности работать дома	0	1	2	3	4	5
Трудность с поездками вне дома	0	1	2	3	4	5
Нарушения ночного сна	0	1	2	3	4	
Трудности во взаимоотношениях или						
делах с друзьями или членами семьи	0	1	2	3	4	5
Возникли трудности в зарабатывании на	0	1	2	3	4	5
Жизнь						
Стало трудно заниматься любимым делом						
или спортом	0	1	2	3	4	5
Возникли проблемы в сексуальной жизни	0	1	2	3	4	5
Ограничения в диете	0	1	2	3	4	5
Чувство нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
Необходимость лежать в больнице	0	1	2	3	4	5
Чувство слабости, вялость	0	1	2	3	4	5
Необходимость оплаты медицинской	0	1	2	3	4	5
Помощи						
Проявилось нежелательное действие	0	1	2	3	4	5
Препарата						
Чувство обузы для родных	0	1	2	3	4	5
Ощущение потери самоконтроля	0	1	2	3	4	5

Чувство беспокойства	0	1	2	3	4	5
Стало труднее сосредотачиваться и	0	1	2	3	4	5
Запоминать						
Появилась депрессия	0	1	2	3	4	5

Шесть вариантов ответов оценивались в баллах от 0 до 5, причем лучший вариант ответа соответствует 0 баллов, а худший- 5 баллам. Окончательный результат опроса оценивался по сумме всех баллов, поэтому идеальному качеству жизни опрашиваемого пациента будет соответствовать 105 баллов, самому плохому- 15 баллов.

2.3 Схема лечения.

Современная терапия направлена не только на устранение симптомов сердечной недостаточности, но и на предотвращение возникновения и прогрессирования ХСН. В связи с этим большим достижением стало более тщательное изучение свойств ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Последние показали не только способность увеличивать фракцию выброса левого желудочка, повышать толерантность больных к физической нагрузке и в некоторых случаях улучшать функциональный класс недостаточности кровообращения, как это продемонстрировали исследования начала 80-х годов [25], но и улучшение прогноза жизни (CONSENSUS, SOLVD), снижение смертности, рост выживаемости у больных с низкой фракцией выброса. Поэтому ингибиторы АПФ являются препаратами первого ряда в лечении больных с ХСН. Назначение этих средств показано на всех

стадиях симптоматической сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией миокарда (26,27,28).

Перед включением в исследование у всех больных добивались стабилизации состояния с помощью базисной терапии сердечными гликозидами, диуретиками. Критерием стабилизации было отсутствие какой-либо динамики в течение двух недель при приеме постоянных доз сердечных гликозидов и/или диуретиков.

После стабилизации состояния больным проводились вышеописанные обследования. При условии стабильности состояния и соответствия всем критериям включения больной считался включенным в исследование. Итак, в процессе исследования только 30 пациентам была назначена следующая схема лечения.

30 больным назначали ингибитор АПФ лизиноприл. Длительность фазы титрования составила 4 недели. На протяжении всего периода наблюдения (6 месяцев) все больные получали лизиноприл в подобранной индивидуальной дозе. В дальнейшем больные методом простой рандомизации были разделены на группы в зависимости от назначения препаратов.

I группа - 15 больных с идиопатической ДКМП на протяжении всего периода наблюдения получали лизиноприл в суточной дозе 2,5-5 мг.

II группа - 15 больных с идиопатической ДКМП на протяжении всего периода получали лизиноприл в суточной дозе 5 - 10 мг. в 2 приема.

Приверженность пациента к лечению оценивалась по отношению реально принятых таблеток к должному числу. В исследованиях использованы следующие препараты: лизиноприл (диротон) фармацевтической фирмы «Гедион Рихтер» (Венгрия)

Лизиноприл назначался в дозе 2,5 мг 2 раза в течение 2 недель, с дальнейшим увеличением дозы вдвое каждые 2 недели. Доза препарата титровалась до достижения максимальной дозы лизиноприла. Адекватность дозы оценивалась по уменьшению клинических симптомов недостаточности и/ или по снижению АД.

Адекватность дозы оценивалась по уменьшению клинических симптомов недостаточности, снижению АД, стабилизации сердечного ритма. После приема указанных доз осуществлялся контроль за АД и ЧСС в течение 2-4 часов. Больным, переносившим эти дозы, проводилось титрование с дальнейшим увеличением доз препаратов каждые две недели.

В нашей работе использовался лизиноприл - ингибитор АПФ пролонгированного' действия производства . Лизиноприл является третичной бутиловой солью, которая в организме превращается в гидрофильный двукислый метаболит - лизиноприлат. Метаболит приблизительно в 1000 раз более активно подавляет АПФ плазмы, чем лизиноприл. Лизиноприл при приеме внутрь быстро всасывается (в течение 1 ч.), его биодоступность составляет более 70% и не зависит от приема пищи. Максимальный уровень активного метаболита - лизиноприлата в плазме достигается через 3,5 ч. Период полувыведения препарата составляет 25 ч, в основном он выводится почками. У больных ДКМП с ХСН период полувыведения лизиноприлата не изменяется. Однако результаты изучения фармакинетики, касающиеся выведения лизиноприла и его активного метаболита, свидетельствуют о необходимости уменьшения дозы на 50 % (37.40.46.52.64.68).

Благодаря высокой эффективности, способности улучшать прогноз больных и малому числу побочных реакций ИАПФ заслуженно занимают первую позицию среди препаратов, используемых в лечении ХСН, являясь единственными из современных средств лечения ХСН, которые позволяют достичь клинического улучшения при всех стадиях декомпенсации, улучшать качество жизни и выживаемость больных. Неназначение ИАПФ при ХСН не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти. Подводя итог применения ИАПФ можно сказать, что эра ингибиторов АПФ в лечении ХСН продолжается, но одновременно начинается эра бега- адреноблокаторов в лечении ХСН (22,25,43,48.52.56,58).

Известно, что ингибиторы АПФ (70.78) существенно улучшают качество жизни, повышают переносимость и время физических нагрузок. Однако ни в качестве средств монотерапии и ни при комбинированном применении с традиционной терапией они не решают всех проблем фармакотерапии ХСН. (84.88,90,92). На основании

результатов этих исследований и целого ряда других, менее крупных, при отсутствии противопоказаний (непереносимость, симптоматическая артериальная гипотензия, гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л) ингибиторы АПФ лизиноприл считаются препаратами 1 ряда при лечении застойной сердечной недостаточности как у больных ДКМП, так и при коронарогенном поражении миокарда.

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что на сегодняшний день ИАПФ являются перспективной группой препаратов в лечении ХСН.

Таблица 5 . Взаимодействие лизиноприла с другими препаратами	
Препарат или группа лекарственных средств	Результат взаимодействия
Гипотензивные ЛС разных групп	Усиление гипотензивного действия
Адреномиметики (метилдопа)	Снижение гипотензивного действия
Антиагреганты (пентоксифиллин)	Незначительное усиление гипотензивного эффекта
Холестирамин, антациды	Снижение всасывания в ЖКТ
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Препараты лития	Замедление выведения солей лития из организма, риск развития токсических эффектов
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия
Нейролептики (рисперидон)	Усиление гипотензивного действия
Нитраты и нитратоподобные средства	Возможно усиление гипотензивного действия, предотвращают развитие толерантности к нитратам

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1 Клинико-эпидемиологический анализ распространенности дилатационной кардиомиопатии

Среди 80 умерших за период 1999- 2012 г в кардиологическом и терапевтическом отделениях на долю ДКМП пришлось 12,4 % (11 пациентов). Следует отметить, что у всех умерших пациентов имело место недостаточность кровообращения, явившаяся в 100 % случаев первым клиническим признаком заболевания. При этом с момента появления первых признаков заболевания до летального исхода отмечена следующая закономерность: в более молодом возрасте заболевание характеризовалось значительно быстрым прогрессированием и короткой продолжительностью. Так у пациента до 30 лет продолжительность заболевания составила 15,3 месяца, в возрасте 30-39 лет - $31,2 \pm 2,7$ месяцев, 40-49 лет - $40,2 \pm 2,3$, 50-59 лет - 48,7 месяцев. Основной причиной летальных исходов у пациентов с ДКМП явились: тромбоэмболия легочной артерии - 12 (57,1%), ХСН - 7 (33,3%)» ОНМК по геморрагическому типу - 1 (4,8 %), ДВС-синдром-1 (4,8%).

Исследование частоты ДКМП за 2010-2012 г. проведено на основании анализа госпитализированных пациентов в терапевтические отделения Самаркандской областной больницы, по поводу ДКМП. Для проведения эпидемиологического анализа с учетом опыта международных исследований (69,72) была составлена индивидуальная карта (см. приложение) на основании истории болезни для каждого наблюдения. ХСН стала причиной госпитализации у многих пациентов, что составило основную госпитализированных; а ДКМП служила

причиной госпитализации у пациентов, от всех госпитализированных пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы в стационар областной больницы. При анализе заболеваемости по годам отмечается увеличение количества случаев ДКМП, так в 2010 году из 367 пролеченных 10 пациентов с ДКМП (1,24%), в 2011 году- 11(1,48%), в 2012 году- (2,0%), а в 2012 году- 9 (2,12%). Возраст пациентов в анализируемой группе колебался от 20 до 59 лет. При анализе возрастных особенностей ДКМП обращает на себя внимание преобладание лиц молодого и зрелого возраста, трудоспособного. Характер распределения пациентов по полу и возрасту согласуется с общеизвестными данными о преобладании сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин молодого и зрелого возраста, а также данными о средней продолжительности жизни у мужчин и женщин в Самарканде.

Таблица 6

Распределение больных ДКМП по полу и возрасту

Пол	Возраст в годах					Итого	
	До 20 лет	20-29	30-39	40-49	50-59	Абс	%
Мужчины	0	0	5	11	4	21	70
Женщин	0	0	1	3	5	9	30



Распределение больных ДКМП в возрастной группе 18-29 лет составило - 33%, 30-39 лет - 20%, 40-49 лет - 46%, 50-59 лет - 30% . Максимальное количество больных относилось к возрастной группе 40-49 лет. При анализе возрастных особенностей ДКМП обращает на себя внимание преобладание лиц молодого и зрелого, трудоспособного возраста. Характер распределения пациентов по полу и возрасту согласуется с общеизвестными данными о преобладании сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин молодого и зрелого возраста, а также данными о средней продолжительности жизни у мужчин и женщин в Самарканде.

При анализе распределения больных в зависимости от длительности ДКМП установлено, что в большинстве случаев (37,5 %) заболевание продолжалось 1 год с выраженным уменьшением количества больных в подгруппах с большей продолжительностью заболевания. Так ДКМП продолжительностью 2 года отмечено у 21,4 % пациентов, 3 года - 17,8 %, 4 года - 10,2 %, 5 лет - 7,3 %; 6 лет - 4,4 %; 7 лет - 1,4 % пациентов. При анализе половых особенностей в длительности заболевания, ярко выраженные отличия отсутствовали, хотя отмечена тенденция к большей продолжительности синдрома у мужчин по сравнению с женщинами.

Таким образом, полученные данные о продолжительности синдрома ДКМП (средняя продолжительность $2,8 \pm 0,7$ лет) свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе у этой группы больных. При анализе динамики биохимических показателей крови у больных не было выявлено возможных для ингибиторов АПФ отрицательных изменений: ни у одного больного не отмечалось гиперкалиемии или повышения уровня креатинина в плазме. В среднем по группе изменение уровня составило $-2,9\%$ при этом уровень креатинина плазмы даже имел тенденцию к снижению в среднем на $8,2\%$. Лизиноприл не вызывал также гипергликемии (сахар крови $+2,9\%$;) и нарушений липидного обмена: в конце курса терапии в среднем по группе наблюдалось даже снижение содержания общего холестерина

Электрокардиографическое исследование

Электрокардиограмма проводилась при постоянном мониторинге в 12-ти отведениях на электрокардиографе FX-326 U фирмы «Кардиолап» (Россия). У 28 больных ($93,3\%$) при анализе ЭКГ зарегистрировано, нарушение ритма в виде политопной экстрасистолии выявлено у 21 (70%) пациентов, мерцательная аритмия - у 18 (60%), нарушение проводимости (полная блокада правой ножки пучка Гиса) - у 3 ($10,0\%$) пациентов, синусовая тахикардия - 4 ($13,3\%$). Таким образом, практически у всех обследованных пациентов выявлены нарушения ритма или проводимости различной степени тяжести.

При изучении распределения пациентов в зависимости от функционального класса недостаточности кровообращения установлено

преобладание больных, относящихся к III ФК (по NYHA) - в 66,6 % случаев, со значительным преимуществом у мужчин (66,6 % - мужчины, 8,9% - женщины). ФК II диагностирован у 16,6 % (8,8 % - мужчины, 8,8 %- женщины) больных с одинаковой встречаемостью у мужчин и женщин; ФК IV - у 13,6% больных (13,6 % - мужчины, 3,4 % - женщины). При этом следует отметить, что половые отличия практически отсутствовали среди пациентов, относящихся ко II ФК, тогда как среди пациентов с III-IV ФК значительно преобладали мужчины: 56,5 % против 8,9 % и 13,6 % против 3,4 %. Обращает на себя внимание отсутствие данных в проведенном анализе 6 пациентах с I ФК недостаточности кровообращения. Причинами этого являются, во-первых, задачи исследования, в соответствии с которыми анализировались случаи симптоматической ХСН, во-вторых, отсутствие практики ЭхоКГ исследования в качестве рутинного метода обследования.

Таблица 7 Распределение больных ДКМП по степени сердечной недостаточности (по эпидемиологическим показателям)

Функциональный класс	Количество больных ДКМП
II	5 (16,6%)
III	20 (66,6%)
IV	5 (13,6%)

Таблица 8

Лечение больных дилатационной кардиомиопатией с хронической недостаточностью кровообращения

ПРЕПАРАТЫ	До госпитализации	В стационаре	Рекомендовано
Мочегонные	31,7%	92,5 %	63,0%
Сердечные гликозиды	27,8 %	51,5%	50,0 %
Антагонисты кальция	6,3 %	4,9 %	4,7 %
Ингибиторы АПФ	4,7%	51,3%	51,4 %
Бета - блокаторы	4,4%	50,2 %	47,7 %
Нитраты	35,7 %	18,7 %	24,5 %

Анализ стационарного лечения свидетельствует о существенном изменении характера проводимой терапии. Значительно возрастает частота применения мочегонных - 92,5 %, ИАПФ - 51,3 %, сердечных гликозидов - 51,5 %, бета - блокаторов - 50,2 %, несколько снижается

частота применения антагонистов кальция - 4,9 %, и почти в два раза - применение нитратов. Однако в целом приведенные данные свидетельствуют о низкой приверженности пациентов рекомендациям, полученным при выписке из стационара. Этот факт с учетом высокой частоты повторных госпитализаций подтверждает неэффективный характер терапии на догоспитальном этапе.

При анализе лечения синдрома ДКМП установлено, до госпитализации большинство пациентов получали нитраты - 35,7 % и мочегонные препараты - 31,7 %, несколько меньше сердечные гликозиды - 27,8 %, антагонисты кальция до 8 %, на долю ИАПФ 4,7%

Большинство больных - 63,7 % проходили стационарное лечение один раз в год. Дважды госпитализировались 21,2 % пациентов, трижды - 11,3 %; четырежды - 3,8 % пациентов, пять раз - 1,4 %, шесть раз - 1,7 %.

Таким образом проведенный эпидемиологический анализ свидетельствует о высокой частоте ДКМП в качестве частой причины госпитализации, в том числе повторной, о выраженных половых особенностях в причинах развития и летальности от ДКМП, а также распределении пациентов по возрастным группам.

ДКМП преимущественно выявлялась у мужчин - 21 человек (70,3%).

При объективном исследовании у всех больных зарегистрировано увеличение всех полостей сердца, преимущественно левого желудочка (6,09- 7,89 см), снижение фракции выброса до 19-28,7%.

На ЭКГ зарегистрировано нарушение ритма и проводимости в виде: желудочковой экстрасистол и и у 2 (7,8 %), полная блокада правой ножки пучка Гиса в 3 случаях (11,5%). Также отмечено увеличение индекса Соколова до 35- 43 мм у 23 (88,5%) пациентов.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиография: расширение всех полостей сердца. КДРЛЖ- 6,09см, КСРЛЖ- 5,21 ММЛЖ=252 г. Митральная регургитация - П-Шстепени, аортальная - I степени, трикуспидальная - П-III степени, регургитация на клапане легочной артерии I - II степени. ФВ= 27,6%.Наличие семейного характера заболевания в комплексе с ЭхоКГ внесли ясность в постановке окончательного диагноза в пользу наследственной (семейной) дилатационной кардиомиопатии. Проводилась терапия мочегонными в малых дозах. На фоне лечения состояние стабилизировалось, приступы кардиальной астмы купированы, уменьшилась тахикардия. Выписан домой на с рекомендацией регулярных 2-х недельных посещений врача для наблюдения за состоянием пациента и динамики титрования лизиноприла.

Таблица 9

Результаты ЭхоКГ обследования больных идиопатической ДКМП

Показатель	Здоровые (пМО)	Больные ИДКМП	P
КДО, мл	123±11,8	222,4± 16,8	<0,05
КСО, мл	57,6± 13,7	162,3± 15,7	<0,05
УО, мл	69,8-1. 7,6	60,1± 3,8	<0,05
УИ,мл/м ²	29,7±3,4	30,1 ±2,4	<0,01
ФВ,%	58,7±5,4	24,3± 1,9	<0,01

ММЛЖ (г)	158,7±14,6	335,2±15,7	>0,05
Индекс тела г/м ²	83± 9,7	176,4± 12,4	<0,01

Как видно у больных ДКМП имеется значительное изменение гемодинамических показателей, а также выраженное увеличение объема и массы миокарда левого желудочка более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми.

У большинства больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией обнаружена регургитация на атриовеитрикулярных клапанах, что связано как с повышением давления в легочной артерии, ремоделированием желудочков, дисфункцией папиллярных мышц, так и с растяжением фиброзных колец клапанов в результате дилатации камер сердца.

На ЭхоКГ у всех пациентов выявлена значительная дилатация камер сердца: КДРЛЖ колебался от 6,09 до 7,89 см, КСРЛЖ от 5,21 до 6,31 см, снижение фракции выброса левого желудочка менее 30% (минимальная - 21,6%, максимальная - 30%), клапанная регургитация на митральном, трикуспидальном и аортальном клапанах I степени у 10%, II степени ¹ у 16 %, III степени - у 13,3%.

Таким образом, у всех больных ДКМП при объективном обследовании было зарегистрировано увеличение полости левого желудочка (6,0 см и более), снижение фракции выброса (35% и менее). При анализе ЭКГ практически у всех обследованных пациентов выявлены нарушения ритма или проводимости различной степени тяжести.

3.2 Клинико- гемодинамические особенности кардиомиопатий различной этиологии

В зависимости от этиологии кардиомиопатии нами были изучены клинико-гемодинамические особенности ДКМП

Таблица 10

Клинические и инструментальные показатели больных дилатационной кардиомиопатией в зависимости от этиологического фактора

Показатели	Идиопатическая ДКМП
Возраст, годы	18-52
Пол: мужской	21
Женский	9
Связь с инфекцией	2
Систематическое употребление алкоголя и ее средняя продолжительность	0
ЭКГ: синусовая тахикардия	15
Мерцательная аритмия	21
Желудочковая экстрасистолия	6
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	3
Выраженная гипертрофия ЛЖ	19

Как нам известно, у больных ДКМП имеется значительное изменение гемодинамических показателей, а также выраженное увеличение объема и массы миокарда левого желудочка более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. У большинства больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией обнаружена регургитация на атриовеитрикулярных клапанах, что связано как с повышением давления в легочной артерии, ремоделированием желудочков, дисфункцией

папиллярных мышц, так и с растяжением фиброзных колец клапанов в результате дилатации камер сердца.

При клиническом сравнении регургитации на клапанах у больных кардиомиопатиями были выявлены клинические данные.

У части больных также обнаружена регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах. Статистически достоверной разницы между больными ИДКМП по количеству больных с регургитацией на атриовентрикулярных клапанах и по степени последней не было. По количеству больных с регургитацией на трикуспидальном и аортальном клапанах достоверной разницы между группами не было.

Имеющаяся почти у всех больных регургитация на митральном клапане, чаще умеренной степени, связана с растяжением фиброзного кольца клапана в результате дилатации левого желудочка, дисфункции папиллярных мышц, приводящей к нарушению смыкания створок митрального клапана, изменением геометрии полости левого желудочка, в результате чего происходит смещение папиллярных мышц и замыкательная функция митрального клапана нарушается.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. Excel 2007 В случае представленных данных в виде $M \pm m$, M соответствует среднему арифметическому, m - стандартной ошибке среднего. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Прогноз больных ДКМП

Ретроспективный анализ архивного материала показал, что среди 80 умерших за период 1999- 2012 г в кардиологическом и терапевтическом отделениях на долю ДКМП пришлось 12,4 % (11 пациентов). Следует отметить, что у всех умерших пациентов имело место недостаточность кровообращения, явившаяся в 100 % случаев первым клиническим признаком заболевания. При этом с момента появления первых признаков заболевания до летального исхода отмечена следующая закономерность: в более молодом возрасте заболевание характеризовалось значительно быстрым прогрессированием и короткой продолжительностью. Так у пациента до 30 лет продолжительность заболевания составила 15,3 месяца, в возрасте 30-39 лет - $31,2 \pm 2,7$ месяцев, 40-49 лет- $40,2 \pm 2,3$, 50-59 лет- 48,7 месяцев. Основной причиной летальных исходов у пациентов с ДКМП явились: тромбоэмболия легочной артерии - 12 (57,1%), ХСН - 7 (33,3%), ОНМК по геморрагическому типу - 1 (4,8 %), ДВС-синдром-1 (4,8%).

Г лава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-гемодинамическая эффективность терапии пациентов ДКМП в зависимости от этиологии.

Среди включенных в исследование пациентов имели ИБС, Кроме того, в конце курса терапии всеми пациентами (субъективно) и их лечащими врачами (на основании клинической оценки и показателей эхокардиографии, КТИ и велоэргометрии) оценивалась эффективность лечения по следующим критериям: лучше, чем до лизиноприла (улучшение); так же, как до лизиноприла (без изменений); хуже, чем до лизиноприла (ухудшение).

Среди 30 больных сДКМП полный курс наблюдения в группе лизиноприла завершили 18 больных (в 2 случаях препарат был отменен из-за появления кашля). К концу курса лечения уменьшение клинических симптомов ХСН (хорошая эффективность) отмечено у 18,2% больных, удовлетворительную эффективность выявили у 54,5% больных, отсутствие клинической эффективности у 18,2% пациентов. При оценке среднего ФК выявлено незначительное снижение с $2,9 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,1$ ($P < 0,01$). За период наблюдения смертельных случаев не было. Через 6 месяцев, в конце курсового лечения 3 больных получали препарат в суточной дозе 5 мг, 8 - в дозе 10 мг. Подтверждением положительного влияния лизиноприла на клиническое течение заболевания явилось незначительное улучшение переносимости физической нагрузки: увеличение времени на 49 сек через 2 месяца и 130 сек спустя 6 месяцев, а также мощности нагрузки соответственно по времени на 4,9 Вт и 61,9 Вт.

Важно отметить, что из 18 больных ни у одного не было какого-либо серьезного сердечно-сосудистого осложнения (смертельного исхода, де-

компенсации ХСН, острого инфаркта миокарда, злокачественной аритмии и т.д. У 18 пациентов, дошедших до конца исследования, наблюдалась выраженная положительная динамика, которая проявлялась достоверным снижением ФК ХСН на 20,8%; и увеличением мощности физической нагрузки.

Важно отметить, что к концу исследования ни у одного больного не было сколько-нибудь выраженной гипотонии: снижение систолического и диастолического АД в среднем не превышало 2 — 2,5%. На фоне терапии лизиноприлом не отмечалось прогрессирования процессов ремоделирования сердца: размеры левого желудочка в то же время в среднем по группе наметилась тенденция к увеличению фракции выброса — ФВ на 4,1% и снижению массы миокарда левого желудочка на 5,3%.

Таблица 11

Динамика функционального класса ХСН, толерантности к нагрузке, ЧСС и АД на фоне терапии лизиноприлом

Показатель	Исходные данные	Через 3 мес	Изменение, %
ФК ХСН	2,06±0,25	1,63±0,50	-20,8±24,7**
ЧСС в минуту	82,9±12,4	82,4±13,2	-0,3±11,7
АД мм рт.ст.:			
систолическое	123,4±14,0	120,6±9,5	-1,8±6,5
диастолическое	79,7±8,3	77,5±8,0	-2,5±7,3
Нагрузка, Вт"	84,0±38,9	97,3 ± 33,1	27,7 ± 47,7

Таблица 12

**Изменения центральной гемодинамики на фоне длительного приема
лизиноприла в группе пациентов с идиопатической ДКМП**

Показатели	Исходно	Через 2 месяца	Через 6 мес
ЧСС, уд/мин	80,3± 2,7	77,5* 2,3	73,8* 2,0*
САД, мм.рт.ст.	436,7± 5,8	132,5* 5,4	122,8*5,6*
ДАД, мл.	85,2* 2,2	81,6* 4,1	75,6* 4,3*
КДО, мл.	222,4± 16,8	213,4^16,6	204,2* 15,7*
КСО, мл.	162,3*15,7	151,4*16,7	138,4*15,8*
УО, мл.	60,1±3,8	61,9* 4,4	65,8*4,7*
УИ, мл.	30,1±2,4	32,5* 1,7	36,9* 1,4**
ФВ %	23,3*1,9	25,9* 2,3	28,5* 2,2**
ММ ЛЖ, г	335,2*15,7	316,2*17,5	294,4*15,8*
Индекс массы (г/м ²)	176,4*12,4	166,3*11,7	154,6-1:11,3*

Длительная терапия лизиноприлом у больных ДКМП стабилизировало АД: по истечении 2-х месяцев САД снизилась на 6,2 мм.рт.ст. через 6 есяцев на 15,9 мм.рт.ст. ДАД снизилось соответственно на 3,6 и 5,6 мм рг.ст. Произошло урежение ритма на 3,8 уд/мин и 6,5 уд/мин.

Уменьшились объемы полостей сердца:

К ДО - через 2 мес на 9 мл; через 6 мес - 18,2 мл; КСО~ 10,9 мл; 23,9 мл;

УО-на 1,8; 5,7 мл; УИ-на 2,4; 6,8 мл; ФВ - увеличилась на 2,6%; 5,2 %;

Таблица 13

Показатели качества жизни больных ДКМП с ХСН (по

Миннесотскому)

Группы	ФК	Исходно	Через 2 мес	Через 6 мес
больных		ИАПФ	ИАПФ	ИАПФ
I ИДКМП	ФК II	49,6+6,7	44,6+6,8	25,2+2,6
	ФК III	67,8+7,1	56,6+7,2	34,3+6,8
	Итого	58,7	50,6	29,8
ДКМП	ФК II	67,2+6,3	60,3+6,4	52,7+2,6
	ФК III	79,8+7,3	64,6+7,2	49,5+2,7
	Итого	73,5	62,5	51,1

Из представленной таблицы видно, что с нарастанием степени сердечной недостаточности у больных ДКМП ухудшается качество жизни, увеличиваются суммарные показатели КЖ по Миннесотскому. Особенно большую роль играет социальный статус этих больных.

Эта же таблица демонстрирует достоверное улучшение ($p < 0,05$) качества жизни на фоне лечения, более выраженное при терапии лизиноприлом.

Подтверждением положительного влияния на клиническое течение заболевания явилось незначительное улучшение переносимости физической нагрузки, увеличение времени на 48,2 сек через 2 месяца и 142,5 сек после 6-ти месячной терапии и мощности нагрузки на 4,7 Вт к концу 2-х месяцев и на 63,5 Вт спустя 6 месяцев после лечения. Как видно из представленных данных, на фоне длительного применения лизиноприла отмечено уменьшение КДО через 2 месяца на 9,8 мл и

спустя 6 месяцев на 23,3 мл; КСО соответственно по времени на 13,2 и 29,7 мл и увеличение фракции выброса на 6,3%. К концу курса лечения уменьшение клинических симптомов ХСН (хорошая эффективность) отмечено у 18,2% больных, удовлетворительную эффективность выявили у 54,5% больных, отсутствие клинической эффективности у 18,2% пациентов. При оценке среднего ФК выявлено незначительное снижение с $2,9 \pm 0,1$ При оценке среднего ФК выявлено достоверное его снижение - с $2,9 * 0,1$ до $1,7 * 0,1$

Обсуждение полученных результатов

В последнее десятилетие увеличение количества больных дилатационной кардиомиопатией способствует повышению интереса к разработке четких диагностических критериев диагностики и методов лечения таких пациентов. В связи с частой инвалидизацией и высокой смертностью этих больных приоритет в лечении отдается современным группам лекарственных препаратов, таких как ИАПФ. В настоящее время помимо медикаментозного лечения делаются попытки ранних хирургических вмешательств (операций миопластики, трансплантации сердца и т.д.), однако многие авторы указывают на плохие отдаленные результаты у этих больных, отмечая частый возврат сердечной недостаточности и низкую выживаемость. Большинство авторов отмечают увеличение частоты распространения ДКМП, достигающую 36,5 случаев на 100000 обследованных. (12.15.22.74,77,81,84). В Узбекистане отсутствуют точные данные о частоте распространения ДКМП. Существуют единичные публикации в медицинской прессе, сделанные на основании отчетов кардиодиспансеров о больных ДКМП состоящих на учете, а также по

количеству зарегистрированных случаев ДКМП на 100 тыс. населения. Так, по данным Д.Г. Лазюк (Беларусь) средняя распространенность ДКМП в целом несколько ниже чем в Европейском регионе (0,73-6,95 на 100 тыс. населения) и значительно ниже, чем в США (36 на 100 тыс. населения) и составляет 1,44 на 100 тыс. населения. Изучение эпидемиологической оценки распространенности, причин возникновения, исследование изменения суточной вариабельности ритма сердца и артериального давления, показателей, характеризующих объем и состояние жизнеспособного миокарда у больных с ДКМП, является одной из важных проблем в кардиологии в настоящее время в связи с низкой выживаемостью у больных ДКМП (67,73,74,77,81,85). Разработка дифференциально-диагностических критериев различных форм некоронарогенных поражений: идиопатических, семейных (наследственных), токсических (алкогольных и неалкогольных), поиск новых, совершенных методов лечения этих больных актуальны и на сегодняшний день. В нашей работе мы изучили трехлетние результаты клинико-статистического анализа ДКМП в Самаркандской области Республики Узбекистан за период с 2010 г по 2012 год.

При анализе заболеваемости по годам отметили увеличение количества случаев ДКМП от 1,27 % в 2010 г, до 2,28 % - 2011 г, 2,95 % - 2012 г и 3,2 %.

У больных ДКМП заболевание имело тенденцию к быстро прогрессирующему течению в 14% случаев с момента появления первых симптомов до развития сердечной недостаточности прошло 1,5-2 года и в 86% случаях протекала как медленно прогрессирующая форма ДКМП с характерными периодами обострения болезни, клиникой ТЭЛА, ХСН, сменяющаяся достаточно продолжительными ремиссиями Таким образом, мы полагаем, что этиологические факторы являются значимыми и

определяющими в терапии больных ДКМП. Длительная терапия лизиноприлом у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией улучшила клиническое состояние больных, стабилизировалось АД: через 2 месяца САД снизилось на 6,2 и ДАД на 3,6 мм.рт.ст и по истечении 6 месяцев.

В динамике лечения ИАПФ у больных ДКМП улучшились показатели общей, функционального состояния ЛЖ: увеличение УО, ФВ, снижение КДО, КСО, вызвал достоверное уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров и объемов ЛЖ примерно в одинаковой степени. Длительная терапия лизиноприлом у больных ДКМП стабилизировало АД: по истечению 2-х месяцев САД снизилась на 6,2 мм.рт.ст. через 6 месяцев на 15,9 мм.рт.ст. ДАД снизилось соответственно на 3,6 и 5,6 мм рг.ст. Произошло урежение ритма на 3,8 уд/мин и 6,5 уд/мин.

Уменьшились объемы полостей сердца:

К ДО - через 2 мес на 9 мл; через 6 мес - 18,2 мл; КСО~ 10,9 мл; 23,9 мл;
УО-на 1,8; 5,7 мл; УИ-на 2,4; 6,8 мл; ФВ - увеличилась на 2,6%; 5,2 %;

Улучшение показателей гемодинамики повлекли за собой и улучшение клинического состояния больных, что выражалось, в частности, в уменьшении проявлений ХСН и соответственно уменьшением ФК СН

Улучшение показателей гемодинамики, клинического состояния больных с ХСН и их качества жизни при применении ингибиторов АПФ является хорошо известным фактом [2, 3, 5], поэтому снижение ФК ХСН на 20,8% на фоне применения лизиноприла в нашем исследовании было ожидаемым и свидетельствовало о «нормальном» эффекте препарата. Снижение ФК сердечной недостаточности было следствием повышения толерантности к нагрузкам. Хорошая эффективность отмечено у 18,2%больных, удовлетворительную эффективность выявили у 54,5% пациентов. При оценке среднего ФК выявлено незначительное снижение с $2,9 \pm 0,1$ до $2,3^{0,1}$ ($P < 0,01$). За период наблюдения смертельных случаев не

было. Под воздействием лизиноприла показатели гемодинамики улучшились у больных ДКМП. Положительные гемодинамические сдвиги в результате приема лизиноприла также имели системный, корреляционно взаимосвязанный и взаимосвязанный характер и заключались в снижении сосудистого тонуса, повышении сократительной функции сердца, интенсификации легочного кровообращения. Улучшение гемодинамической ситуации у больных ДКМП повлекло за собой повышение качества их лечения, в частности – профилактики и терапии хронической сердечной недостаточности, причем, более высокая клиническая эффективность лизиноприла отмечена у больных дилатационной кардиомиопатией. Несмотря на то что большинство работ, в которых исследовались ингибиторы АПФ при ХСН, свидетельствует о положительном влиянии препаратов этого класса на переносимость нагрузок [3], есть отдельные сообщения о том, что ингибиторы АПФ слабо влияют на толерантность к физической нагрузке и гемодинамические показатели (размеры сердца, сократимость). Более того, прямое сопоставление «силы» гемодинамических эффектов ингибиторов АПФ и других средств лечения ХСН показывает, что ингибиторы АПФ не только не превосходят, но часто даже уступают по влиянию на эти параметры и сердечным гликозидам [6], и периферическим вазодилататорам. Тем не менее следует отметить, что сократимость миокарда (ФВ ЛЖ) все же имела отчетливую тенденцию к повышению (на 4,1%), а масса миокарда левого желудочка — к снижению (на 5,3%). Объясняя некоторый диссонанс между «слабостью» отдельно взятых гемодинамических эффектов и выраженностью положительного влияния на клинический статус и прогноз больных с ХСН, можно предположить, что ключевая роль ингибиторов АПФ в лечении этой патологии скорее связана не с их

гемодинамическими эффектами, Гак, в нашей работе применение лизиноприла не сопровождалось сколько-нибудь выраженной гипотонией, свойственной препаратам этого класса и особо опасной для больных с ХСН: среднее снижение систолического и диастолического АД не превышало 2 мм рт.ст. Это могло быть связано как с хорошей переносимостью лизиноприла, так и скорее всего с правильной тактикой применения препарата — медленным титрованием, начиная с малых доз. Относительную безопасность лизиноприла в нашем исследовании можно проиллюстрировать также тем, что АД ниже 100/60 мм рт.ст. наблюдалось лишь у 2-х пациентов. Среди клинических побочных эффектов ингибиторов АПФ особого внимания заслуживает сухой кашель. В нашей работе это осложнение наблюдалось гораздо реже — всего у 3 (10%) пациентов, из них у 2 (6,6%) оно стало причиной отмены лекарства. Следует отметить, что частота этого осложнения сильно варьирует в разных работах и при использовании разных ингибиторов АПФ. Тем не менее частота полученная в нашей работе при применении лизиноприла, является одним из «лучших» показателей среди всех ингибиторов АПФ. То же можно сказать и о всех прочих побочных эффектах. На основании результатов этих исследований и целого ряда других, менее крупных, выяснили что при отсутствии противопоказаний ингибиторы АПФ лизиноприл считаются препаратами 1 ряда при лечении застойной сердечной недостаточности как у больных ДКМП, так и при коронарогенном поражении миокарда. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что лизиноприл является высокоэффективным средством терапии больных с легкой и умеренно выраженной ХСН, которое достоверно улучшает ФК за болевания, повышает толерантность к физическим нагрузкам, замедляет процессы ремоделирования сердца. Отличительными особенностями лизиноприла являются относительно низкая частота побочных клинических и

лабораторных эффектов, хорошая переносимость и безопасность. Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что на сегодняшний день ИАПФ являются перспективной группой препаратов в лечении ХСН.

Выводы

- 1.** Выявлено тенденция к увеличению распространенности ДКМП в нашем регионе с 1,27 % до 2,95 % за период исследования , и установлено прямое корреляционная связь между суммарными показателями качество жизни и ФК недостаточности кровообращение.
- 2.** Определена клиничко гемодинамическое эффективность лизиноприла, уменьшение клинических симптомов СН, увеличение ФВ, уменьшение масса миокарда ЛЖ , повышение толерантности к физической нагрузке.
- 3.** Выявлено высокая приверженность больных к препарату, отсутствие побочных эффектов и безопасност лизиноприла при длительной лечение. Доказано, что ИАПФ лизиноприл обладает высокой клинической эффективностью у больных дилатационной кардиомиопатией

Практические рекомендации

- 1.** С целью ранней и своевременной диагностики дилатационной кардиомиопатии рекомендовать врачам первичного медико-санитарного звена, терапевтам поликлиник и общих стационаров, врачам функциональной диагностики, кардиологам при выявлении у больного признаков кардиомегалии, нарушение ритма или проводимости различной степени тяжести, наличие сердечной недостаточности некоронарогенного происхождения обследовать больного на предмет диагностики кардиомиопатии.
- 2.** При постановке диагноза ДКМП рекомендовать диспансерное наблюдение по месту жительства участковыми врачами в отдаленных от областного центра населенных пунктах и у врача-кардиолога с кратностью 1 раз в 3 месяца, с наличием ХСН II-III стадией I -2 раз в месяц и по показаниям чаще для своевременного лечения.
- 3.** У больных ДКМП с наличием сердечной недостаточности II-III ФК лечение проводить в условиях стационара с использованием базисных препаратов: сердечных гликозидов, диуретиков, ИАПФ, с последующей монотерапией лизиноприлом в дозе 12,5-25 мг в сутки

Карта №1**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА С
ЗАСТОЙНОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ***(для стационарных больных)*Пол: муж жен ¹ Возраст: летДлительность недостаточности кровообращения: Стадия недостаточности по
Василенко-Стражеско: I, II, III или Функциональный класс по NYHA: I, II, III, IV

Факторы риска:	1	Нет	Да -> длительность и/или дата выявления
• гипертония			
• сахарный диабет			
• инфаркт миокарда			
• ревматизм			
• кардиомиопатия			
• миокардит			
• другие (уточните)			
Сопутствующие заболевания и состояния ■			
• Стенокардия '			
• ХЮЛ			
• Дишпидемия			
• Ожирение			
• Инсульт в анамнезе			
• Аритмии			
• Злоупотребление алкоголем			
• Геморрой хронический			
• Хроническая венозная недостаточность			
• Пиелонефрит			
• ХПИ			
• Другие (уточните)			1

Клиническая картина: \

Жалобы	Да	Нет	Осмотр	Да	Н
• ортнопноэ			• набухание шейных вен		
• одышка в покое			• хрипы в легких		

• одышка при нагрузке			• ритм галопа		
• ночная одышка, удушье			• гепатомегалия		
• ночной кашель			• отеки и/конечностей		
• снижение массы тела			• гидроторакс		
			• асцит		

ЭКГ: брадикардия (>90 уд. мин) да нет; мерцательная аритмия да нет Гипертрофия левого желудочка (по индексу Соколова $R V5+SVI > 35mm$) да нет

ЭХОКГ

Конечно-диастолический размер _____ см

Конечно-систолический размер _____ см

Фракция выброса _____ %

Лечение;

	До госпитализации	В стационаре	Рекомендовано
Гликозиды			
Мочегонные			
Нитраты			
Ингибиторы АПФ,			
Антагонисты кальция			
Ре та-блока торы			
Аспирин			
/Плевральная пункция	Нет		Да
Парацентез	Нет		Да

Количество госпитализаций за последний год. 1, 2, 3, 4 Продолжительность настоящей госпитализации _____ дней

При летальном исходе - патологоанатомический диагноз

основной	Да	Нет
Инфаркт миокарда		
Постинфарктный и кардиосклероз		
Гипертоническая болезнь		
Инсульт,		
Кардиомиопатия		
Ревматизм		
Другие (уточните)		
Осложнения:		
Пневмония		
ТЭЛА		
Отек легких		

<i>Асцит</i>		
<i>Гидроторакс</i>		
<i>Анемия</i>		
<i>Нарушения ритма</i>		
<i>Другие (уточните)</i>		

Сопутствующие:

- 1.** _____
- 2.** _____
- 3.**

Причина смерти:

Список использованной литературы:

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-0-ХСН)//Журнал Сердечная недостаточность 2003; 5; 4-8.
2. Агеев Ф. Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю. М., Беленков Ю. Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности//Кардиология 2005; 11:4-12.
3. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности. Москва. Мед. наук. 2007-241 с.
4. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. - Киев: «Книга плюс». - 2009. - 421 с.
5. Анохина И.П., Коган Б. М. Хроническая сердечная недостаточность 2006. Москва
6. Антоненков В.Д. Патогенез дилатационной кардиомиопатии. // кардиология.- 2005, №1С.79-85.
7. Арутюнов Г.П. Проблемные вопросы исследования СОМЕТ//Журнал Сердечная недостаточность 2004; 5; 32-34.
8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков/УСердечная недостаточность, 2008, 1 (1), 4-6.

9. Беленков И.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования - эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) - ЭПОХА-0-ХСН//Журнал Сердечная Недостаточность 2003; 4; 116-121.
10. Ю.Буров Ю.В., Меглакова С.Е., Давыдова Л. Е. Поиск новых лекарственных средств для выведения больных с ХСН . // Вопр. кардиологии.- 2006.- № 4.-С.50-56.
11. И.Василенко В.Х., Фельдман С.Б. Применение ингибиторов АПФ Лизиноприла при лечении ХСН. // Клиническая медицина.-2008.№ 3
12. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов А.А. Широкое применение ИАПФ в клинике Москва 2010
13. Гончаров М.В. Оригинальные исследования
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ
Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова
14. Н.Егоров Р. Применение ингибиторов АПФ Лизиноприла при лечении хронической сердечной недостаточности
15. Комисарова И.А. Дилатационная и ишемическая кардиомиопатия: вопросы дифференциальной диагностики Москва 2010г
16. Кулес В.Г., Андреев Д.А., Павлова Л.И. и др. Фармакологические и клинические эффекты ИАПФ лизиноприла у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и ДКМП//Сердечная недостаточность 2010; 2; 71 -74.

17. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. и др.
Значение клинико-функциональных проявлений в прогнозе жизни больных дилатационной кардиомиопатией//Сердечная недостаточность. - 2011. -№3.- С. 147-148
18. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Дилатационная кардиомиопатия. – 2011г. – 32
19. Левицкий Г.В Клиническая эффективность и практическое применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента Лизиноприла Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва 2008
20. Лечение сердечной недостаточности. Рекомендации рабочей группы по изучению сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов. Русский медицинский журнал. Приложение. 2009.
21. Лизиноприл - современный ИАПФ В.М. Горбунов . Москва 2006
- 22 Дилатационная кардиомиопатия - Элитное лечение в Европе

КАРДИОЛОГИЯ -2011

- 23.Маколкин В.И. Поражения внутренних органов при хроническом сердечном недостаточности // Клиническая медицина.- 1988.- N 5.-С.144.
- 24.Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении хронической сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция сердца в эру ИАПФ и ББ.// Кардиология. - 2001 № 12 с 11-13.

- 25 Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году. Сердечная недостаточность, 2000, 1 (1), 8-16.
- 26 Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности//Сердечная недостаточность. - 2002. - Ж*. - С. 109-И4.
- 27 Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1)//Журнал Сердечная Недостаточность 2004; 5; 25-31.
28. Медикаментозные пути улучшения прогноза больны* хронической сердечной недостаточностью (Данные 20-ти летнего наблюдения)./ Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Е. М.: «ИНСАЙТ». - 2011
- 29 Моисеев В.С. Кардиомиопатия// Клиническая медицина.- 2011.-N И.-С. 126.
- 30 Моисеев В.С., Огурцов П.П. Дилатационная КМП , 2011,12, 5-11.
- 31 Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей.М.: Медицина. -2001.-212 с.с 415- 441.
- 32 .Мухарлямов Н.М. Кардиомиопатии. М. Медицина, 2010, 284 с.
- 33 Мухарлямов Н.М., Попович М.И, Затушевский И.Ф. Дилатационная кардиомапатия. - Кишинев: «Штиинца». -2011. - 158 с.
- 34 Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН Журнал Сердечная недостаточность 2011; 4; 276-298.
- 35 Нужный В.П. Журнал «Кардиология»; 2005; № 19; с. 4-10.

- 1995.-№ 3.- С.65-74.

36 Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология. - СПб: Невский диалект. - 2007. - 118 с.

37 Оляков В.П., Горячев В.В., Хохлунов С.М. и соавт., Новые возможности продления жизни больных с терминальной стадией ДКМП.\\ Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов⁴. Санкт-Петербург.-2011.-с.328.

38 Поляков В.П., Горячев В.В., Хохлунов С.М. и соавт., Новые возможности продления жизни больных с терминальной стадией ДКМП.\\ Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. Санкт-Петербург.-2008.-с.328.

39 Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности//Сердечная недостаточность. ~ 2011. - №6. - С. 251-276.

40 .Струтынский А.В. Эхокардиограмма анализ и интерпретация. Москва, Медпресс- информ, 2001 г. с 76-87,118-120,

41. Таресв Е.М. Мухин А.С.. Кардиология, 2007, 9, 5.

42. Терещенко С. Н. ИАПФ: опыт и перспективы

применения при застойной сердечной недостаточности. //

Практикующий врач.- 2006.- № 7.- с. 12-15.

43.ТерещенкоС.И. Клинико- патогенетические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции. Мед журнал Москва т.2008; 28 с.

44. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и лечение. Методические рекомендации. Москва. - 2010. - 26 с.

45. Терещенко С.И., Джаиани Н.А., Мареев В.Ю. Влияние генов, отвечающих за синтез кардиальных белков актина и дистрофина. на развитие хронической сердечной недостаточности у больных с инфарктом миокарда и дилатационной кардиомиопатией. // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 1. - с. 18-20.

46. Терещенко С.И., Ускач Т.М., Акимова О.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность в реальной клинической практике//Журнал Сердечная Недостаточность 2004; 5; 9-12.

47. Фролова А., Дворников В.Е. Патогенез дилатационной кардиомиопатии. Пат. физиол.эксп. тер., 2005, 6, 62- 67.

48. Изменения показателей общей гемодинамики, функционального состояния ЛЖ и легочного кровообращения у больных ДКМП

АВТОРЕФЕРАТ Владикавказ – 2008

49. Влияние длительной терапии лизиноприлом на показатели центральной и периферической гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией. Российский Кардиологический Журнал. №1, стр.32, 2008.

50. Состояние регионарной гемодинамики у больных ДКМП, осложненной сердечной недостаточностью. Журнал «Кардиология СНГ» 2006, том 4, № 1, стр. 117-118.

51. Роль иАПФ лизиноприла в лечении дилатационной кардиомиопатии. Международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование XXI век», 2011, сборник тезисов, стр. 152

52. Влияние лизиноприла на показатели общей и церебральной гемодинамики у больных ДКМП. Международная научно-практическая конференция «Здоровье и образование XXI век», 2005, сборник тезисов, стр. 384.

53. Изменение регионарной (легочной) гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией на фоне длительного приема ингибитора

ангготензин-превращающего фермента. Международная научно-практическая конференция Южного Федерального округа «Актуальные проблемы клиники внутренних болезней», 2009 г, сборник тезисов, стр. 59.

54. Эффективности применения ИАПФ лизиноприла для коррекции нарушений общей и регионарной гемодинамики у больных ДКМП. Международная научно-практическая конференция Южного Федерального округа «Актуальные проблемы клиники внутренних болезней», 2007, сборник тезисов, стр. 79.

55. Задионченко-В.С., Хруленко С.Б., Петкхов О.И. // Журнал «Кардиология»; 2004, 1 Г., с. 2.

56. Гендлин Г.Е. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.// Журнал «Сердце» 2009г., том 4, № 1

57. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. и др. Значение клинико функциональных проявлений больных дилатационной кардиомиопатией. // Журнал «Кардиология»; 2010; №3, с. 170-178

58. Журнал «Трудный пациент» / Архив / №3-2006 / Хроническая сердечная недостаточность: место лизиноприл . М-2010г

59. Применение ингибиторов АПФ Лизиноприла при лечении хронической сердечной недостаточности *Виктор Алексеевич Люсов* Москва 2010

60. Скворцов А.А., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. ингибиторы АПФ Лизиноприла при ХСН дилатационная кардиомиопатия

Институт кардиологии им.А.Л.Мясникова Москва 2010г

61. Дилатационная и ишемическая кардиомиопатия: вопросы дифференциальной диагностики 2007 М.А.Гуревич,Б.В.Гордиенко

Кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение МОНИКИ (зав. отделением – академик РАМН Н.Р.Палеев)

62. Новые возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента *В.И. Маколкин*
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва 2010

63. Клиническая эффективность и практическое применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента Лизиноприла Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов

64. Кардиомиопатии Дилатационная кардиомиопатия Москва 2010

65. Тезис: ингибиторы АПФ ХСН дилатационная кардиомиопатия Москва 2010

66. Окуроков «Диагностика внутренних болезней» Москва. 2005

67. Поляков В.П., Горячев В.В., Хохлунов С.М. и соавт., Новые возможности продления жизни больных с терминальной стадией ДКМП.\\ Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов⁴. Санкт-Петербург.-2012.-с.328.

68. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности//Сердечная недостаточность. ~ 2010. - №6. - С. 251-276.

69. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН Журнал Сердечная недостаточность 2010; 4; 276-298.

70. Национальные рекомендации по внутренним болезням 2009г

71. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная кардиология. Санкт-Петербург - 2009. - 118 с.

72. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. и др. Значение клинико-функциональных проявлений в прогнозе жизни больных дилатационной кардиомиопатией//Сердечная недостаточность. - 2012. -№8.- С. 150-158

73. Кац О. Мавлянов О Клиническая фармакалогия 2012г

74. Anderson B. Aberg J. The effect on heart rate of immediate and slow- release lizinopril in patient with chronic heart failure. Eur J. Heart Failure 2009:^ 1 Suppl: 59 A.

75. Anderson J. L., Lutz J. R., Gilbert E.M. et al. A randomized trial of low- dose lizinopril therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J.Cardiol. 2004., Vol. 55., 471-475стр.

76. Anowits F.G., Gilbert A.M. et al. Beta-blocker related improvement in submaximal exercise tolerance in heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy (abstr.), J.Am. Coll.Cardiol. 2006., Vol.19.,146 p.

77. Bachinski L., Roberts R. Causes of Caforio ALP, Crazzini M, Mann JM, et al. Identification of alfa and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy.// Circulation. 2005. - vol. 85.- p. 1734-1742.

78. Bergstroem A., Andersson B., Edner M. et al. Carvedilol improves diastolic function in patients with diastolic heart failure. For the SWEDIC investigators//Circulation 2007; 104; 11-718.

79. Caforio ALP, Crazzini M, Mann J.M, et al. Identification of alfa and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy.// Circulation. 2006.- vol.85.-p. 1734-1742

80. De Keulenaer GW, Brutsaert DL Dilated cardiomyopathies: changing pathophysiological concepts and mechanisms of dysfunction//! Card Surg 2009; 4, 64-74
81. Dargie H. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial//Lancet 2008; 357;
82. Dilated cardiomyopathy. // Cardiology clinics. - 2008. - Vol. 16.
83. Eichstaedt H., Schroeder R.J., Auffermann W., Richter W. Regression of left ventricular hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 2010. -Vol. 19 (Suppl. 1).-P. 55-61.
84. Eichstaedt H., Schroeder R.J., Auffermann W., Richter W. Regression of left ventricular hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacology. -2008. -Vol. 19 (Suppl. 1).-P. 55-61.
85. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy//Eur Heart J 2006; 21,306-314
86. Glover D. R., Littler W.A. Factors influencing survival and mode of death in severe chronic ischemic cardiac failure.W Br. Heart. J.-2007.- Vol57.-p125-132.
87. Grimm W., Christ M., Bach J. et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy//Circulation 2003; 108; 2883-2885.
88. Ho K.K.L., Anderson K.M., Kannel W.B. Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects.W Circulation- 2003.- Vol.88.- p. 107-115.
89. Just H, Pathophysiological targets for beta- Mocker therapy in congestive heart failure. Eur. Heart J., 2006. vol.8(suppl.6)., 2-7 p.

90. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights. *Eur. Heart J.*, 2007, 8 (suppl. F), 23-26.
91. Krum H., Sackner-Bernstein J.D., Goldsmith R.L., Kukin M.L., Schwartz B., Penn J., Medina N. et al. Double-Blind, Placebo- Controlled Study of the Long-term Efficacy of lizinopriili in Patients With Severe Chonic Heart Failute.// *Circulation.*-2005. - Vol. 92 - N 6.- 1499- 1506.
92. Kurosaki K., Ikeda U., Maeda Y., Shimada K. Carvediiol stimulates nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiology.* - 2006. - Vol. 32, № 2. - P. 333-339.
93. Lembcke A., Dushe S., Enzweiler C. et al. Passive external cardiac constraint improves segmental left ventricular wall motion and reduces akinetic area in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy//*Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25; 84-90.
94. Leung W.H., Lau C.P., Wong C.K. et al. Improvement in exercise performance and hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2004., Vol. 119., 884 -890p.
95. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, et al Alcohol consumption idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study//*Am Hiart J* 2005; 135, 833-837
96. Michels V., Driscoll D., Miller F. et al. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up//*Heart* 2003; 89; 757-761.
97. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of lizinopriili // *Clin. Pharmacokineics.* - 2007. - Vol. 26, 5. - P. 335- 346.
98. Newman T. et al. Effects of lizinopril on survival in patients with heart failure. *Am.J. Med.*, 2008, 84, 140-144.

99. Nowak B., Stellbrink C., Schaefer W. et al. Comparison of regional myocardial blood flow and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: role of wall thickening//J_nNucl. Med. 2004; 45; 414-418.

100. Olsen S., Gilbert E.M., Renlund D.G., Taylor D.O., Yanowitz F.D., Brestow M.R. Carvediol Improves Left Ventricular Function and Symptoms in Chronic Heart Failure: A Double-Blind Randomized Study. // JACC.- 2005. - Vol. 25. -N 6. - 1225 - 1231.