

Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Е. Тофан

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

Optimal Treatment of Chronic Heart Failure with Low Ejection Fraction of the Left Ventricle

The author studied 60 patients between the ages of 48 and 72 years (average age – 62.2 ± 8.4) with chronic heart failure (CHF) of II-IV functional class (FC) and the ejection fraction of the left ventricle (LV) less than 45%, which worsened the ischemic cardiopathia. Patients were divided into three groups. The 1st group (n=20) took 50 mg of losartan once in 24 hours, the 2nd (n=20) – 10 mg of lisinopril in 24 hours and the 3rd group (n=20) – a combination consisting of losartan and lisinopril in a therapy program lasting 24 weeks. The combined therapy of losartan and lisinopril produced a greater reduction of the clinical symptoms of CHF in comparison with the monotherapies. The influence of losartan, angiotensin and their combination on the hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart resulted in the diminishing of the left atrium and ventricle and the enhanced contractility of the left ventricle.

Key words: chronic heart failure, Losartan, Lisinopril, myocardium remodelling.

Optimizarea tratamentului insuficienței cardiace cronice cu fracția de ejeecție a ventriculului stâng micșorată

Scopul studiului a fost de a determina acțiunea antagonistului receptorilor angiotensinici AT I losartan, inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril și a asocierii lor asupra hemodinamicii și a parametrilor morfofuncționali ai cordului. Au fost examinați 60 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) clasa funcțională (CF) II-IV și fracția de ejeecție (FE) a ventriculului stâng < 45%, care agrava cardiopatia ischemică, și vârsta cuprinsă între 48 și 72 de ani (vârsta medie – $62,2 \pm 8,4$). Pacienții au fost repartizați în 3 loturi: I lot (n=20) a primit losartan 50 mg în 24 de ore, lotul II (n=20) – lisinopril 10 mg în 24 ore și lotul III (n=20) – asocierea dintre losartan și lisinopril. Terapia a durat 24 de săptămâni. Tratamentul asociat (losartan + lisinopril) a determinat o scădere semnificativă a simptomaticei ICC, comparativ cu monoterapia preparatelor. Efectul losartanului, lisinoprilului și al asocierii lor a consistat în micșorarea atriului și ventriculului stângi și în ameliorarea contractilității ventriculului stâng, efecte care au fost mai evidente la administrarea terapiei asociate.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, Losartan, Lisinopril, remodelarea miocardului.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - синдром, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, сопровождающийся нарушением систолической и/или диастолической функций миокарда и проявляющийся застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения [1, 8, 11]. Хроническая сердечная недостаточность может вызываться любым структурным или функциональным заболеванием сердца, нарушающим способность желудочков наполняться кровью или изгонять ее [2, 7]. ХСН – одна из наиболее частых причин госпитализации, особенно у больных старших возрастных групп. Пациенты, госпитализированные в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, представляют группу высокого риска повторных госпитализаций, частота которых в течение 6 месяцев после выписки достигает 50%, а в течение одного года повторно госпитализируются до 68% больных с ХСН [6]. По данным американских и европейских эпидемиологических исследований, ХСН - одно из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений органических заболеваний сердца [1, 3, 12]. Согласно результатам проведенных исследований, частота, впервые установленного диагноза ХСН, составляет 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год. В популяции лиц старше 45 лет число больных с клинически выраженной ХСН составляет примерно 2,5% [8, 11]. Результаты большинства эпиде-

миологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость ХСН ежегодно возрастает, увеличивается доля прогностически неблагоприятных больных ХСН ишемической этиологии [13]. Анализ демографических тенденций в Европе показал, что распространенность ХСН, обусловленной ИБС, возрастет к 2010 году на 70 % по сравнению с показателями 2000 года [3, 4].

Согласно современным представлениям нейрогуморальной концепции патогенеза ХСН, основная роль в её развитии отводится симпатико-адреналовой (САС) и противостоящей им системе предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). Этим обусловлено назначение больным ХСН различных нейрогормональных модуляторов (НГМ), в том числе, иАПФ и антагонистов рецепторов АП [3, 5]. Ингибиторы АПФ стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС и внедрённых в широкую клиническую практику [9, 10, 11]. Снижая активность РААС и активируя систему брадикинина, ингибиторы АПФ проявляют благоприятное антиремоделлирующее действие, смещая «чашу весов» в сторону вазодилатирующего, диуретического и антипролиферативного компонента [3]. Гармоничное сочетание эффективности и безопасности позволили этому классу лекарственных средств завоевать достойное место в лечении больных ХСН. Однако многочисленные клинические исследования показали, что монотерапия способна эффективно контролировать симптомы ХСН у небольшого числа больных. Это связано с многофак-

торностью ХСН, множеством патогенетических звеньев, участвующих в её развитии.

Быстрота формирования и прогрессирования ХСН и ее тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией заболевания. Детальное изучение патогенетических моделей становления и развития ХСН позволяет разработать дифференцированные подходы к фармакотерапии этого заболевания с учетом патогенетического варианта и особенностей клинического течения ХСН у каждого конкретного больного. В литературе достаточно хорошо освещены вопросы влияния отдельных лекарственных препаратов на различные параметры и функции сердца больных ХСН [7, 8], но мало работ, в которых изучались бы возможности комбинированной терапии ХСН и АПФ и антагонистами АТ I - рецепторов.

Цель исследования

Оценить влияние антагониста рецепторов АТ I лозартана, и АПФ лизиноприла и их комбинации на клинические проявления заболевания, показатели гемодинамики, морфофункциональные параметры сердца у больных ХСН, осложнившей течение ИБС.

Материал и методика

Под наблюдением находились 60 больных со стабильными симптомами ХСН II-IV ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов – NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, осложнившей течение ИБС. Дизайн данного исследования состоял из 3-х этапов. Первый этап - длительностью 2 недели, перед которым отменялись β -блокаторы; антагонисты кальция; калийсберегающие диуретики и другие периферические вазодилататоры. В этом периоде выяснялись биографические данные и анамнез больных, проводилось тщательное клиническое обследование, подбирались базисная терапия сердечными гликозидами (если пациент лечился ими до исследования) и/или диуретиками в стабильных дозах. По мере необходимости допускалось применение нитратов, антиагрегантов и лекарственных препаратов, необходимых при лечении сопутствующих заболеваний. При условии сохранения стабильности состояния на протяжении вводного периода и соответствия всем критериям включения пациенты вступали в фазу рандомизации. Все включенные в исследование больные были рандомизированы открытым способом на 3 группы. Первая группа из 20 больных получала лозартан по 50 мг однократно в сутки, вторая (20 больных) - лизиноприл 5 мг 2 раза в сутки, третья группа получала комбинированную терапию (20 больных) - лозартан – 50 мг однократно в сутки + лизиноприл 5 мг 2 раза в сутки. Третий этап - длительное наблюдение за больными в течение 24 недель с контрольными обследованиями через 12 и 24 недели от начала терапии. На протяжении всего исследования дозы сердечных гликозидов и диуретиков оставались стабильными. По основным демографическим, анамнестическим и клиническим параметрам группы больных оказались

практически идентичными. Они достоверно не различались по длительности и тяжести ХСН, ИБС, и по выраженности гемодинамических расстройств. Их исходная характеристика представлена табл. 1 и 2.

Оценка эффективности препаратов и их комбинации включала изучение динамики клинических проявлений ХСН, переносимость повседневных физических нагрузок, гемодинамических показателей – ЧСС, САД и ДАД (мм рт.ст.). Систолическая функция оценивалась по величине ФВ ЛЖ и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу, диастолическая функция – по величине пиковой скорости раннего наполнения (ПСРМ), пиковой скорости позднего наполнения (ПСПН), модулю упругости (МУ) и коэффициенту жесткости (КЖ). Морфофункциональные параметры сердца оценивались ЭхоКГ: определяли размеры левого предсердия (ЛП, см), конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический (КСР, см) размеры, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ в %. Толерантность к физической нагрузке у больных ХСН оценивали с помощью велоэргометрического теста с определением общего объема выполняемой работы (ОВР, Вт) и продолжительности нагрузки. Клинические и инструментальные исследования проводились до начала лечения и через 12 и 24 недели терапии и их комбинацией.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартных методов статистики, включая вычисление непарного критерия t- Стьюдента. Все данные представлены в виде средних стандартных отклонений ($M \pm m$). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики клинических проявлений заболевания показал, что к 24 неделе лечения у всех больных ХСН отмечалось уменьшение выраженности одышки, слабости, повышалась переносимость повседневных нагрузок. Вместе с тем следует отметить, что в группе больных, лечившихся комбинацией препаратов, состоящих из лозартана и лизиноприла, регрессия динамики клинических симптомов ХСН была более выраженной, чем при использовании монотерапии (табл. 3).

Через 12 недель лечения, у больных получавших комбинированную терапию, одышка при физической нагрузке продолжала оставаться в 29,6% случаев, тогда как при использовании лозартана – в 38,5%, лизиноприла – в 44,4% случаев. Периферические отеки в процессе лечения исчезли у 70% больных, получавших комбинированную терапию, у 60% получавших лозартан и у 55% - получавших лизиноприл.

Регрессия клинических симптомов ХСН способствовала снижению ФК ХСН, однако выраженность снижения ФК ХСН у больных обследованных групп была различной. Так, через 12 недель лечения лозартаном ФК ХСН снизился на 10,2% ($p < 0,05$), лизиноприлом – на 8,4% ($p > 0,1$), при лечении комбинацией препаратов – на 14,2% ($p < 0,01$). К концу 24 недели ФК ХСН снизился на 17,3%,

Таблица 1

Исходные демографические
и анамнестические данные больных ХСН

Показатель	Лозартан	Лизиноприл	Комбинация препаратов
Средний возраст, лет (M±m)	64,9±7,6	58,8±10,9	60,3± 8,5
Пол: муж/жен	27/8	24/8	25/7
Длительность ИБС, мес. (M±m)	103,8±34,6	97,2±31,4	105,27±34
Длительность ХСН, мес. (M±m)	57,3±27,7	58,8±18,6	52,9±30,8
Факторы риска:			
• артериальная гипертензия	15 11	18	17
• ожирение	16	10 15	9
• курение	2	2	17
• сахарный диабет II типа			2

15,2% и 21,5% соответственно ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$). Динамика ФК ХСН в процессе различных схем фармакотерапии представлена на рис. 1.

Влияние различных схем фармакотерапии на ЧСС и показатели АД у больных ХСН, осложнившей течение ИБС, было сравнимо одинаково. Так, ЧСС до начала лечения лозартаном составила 78,8±9,2 ударов в минуту, лизиноприлом – 79,0±8,5, комбинацией препаратов – 78,3±9,5 ударов в минуту. Через 24 недели лечения не наблюдалось достоверных изменений ЧСС ни в одной группе (78,5±9,2; 80,1±9,3 и 78,8±9,8 ударов в минуту соответственно).

Приём лозартана способствовал недостоверному снижению САД и достоверному снижению ДАД, причём более значимое снижение АД было выявлено у пациентов с сопутствующим АГ. При лечении лизиноприлом снижение САД составило 6,3% (с 135,5±8,8 до 126,9±9,3 мм рт.ст., $p < 0,01$) и ДАД на 4,9% (с 85,4±8,9 до 81,2±8,5 мм рт.ст., $p < 0,01$). Среднее АД уменьшилось с 101,9±10,6 до 95,8±11,0 мм рт.ст. или на 5,9% ($p < 0,01$). Двойное произведение (ДП) уменьшилось ещё больше – до 94,7±18,7 ($p < 0,01$). Общее периферическое сосудистое сопротивление

Таблица 2

Исходные клинические
параметры больных ХСН

Показатель	Лозартан	Лизиноприл	Комбинация препаратов
ХСН II ФК	10/7/3	11/7/2	10/8/2
Средний ФК ХСН (M+m)	2,68±0,71	2,65± 0,69	2,75 ±0,65
ФК ИБС: I/II/III (M±m)	7/11/2	6/10/4	5/12/3
Средний ФК ИБС (M±m)	1,91±0,59	1,81±0,75	1,9±0,78
ЧСС мин (M±m)	81,9±20,7	79,55±10,8	77,211,5
САД, мм рт. ст. (M±m)	137,4±15,4	135,6±17,7	139,3±13,3
ДАД, мм рт. ст. (M±m)	86,9±7,5	85,15±10,2	87,36±8,08
КДР ЛЖ, см (M±m)	6,47± 0,7	6,72±0,54	5,99±0,8
КСР ЛЖ, см (M±m)	5,32±0,8	5,47±0,43	4,61±0,8

(ОПСС) снизилось на 0,2% по сравнению с исходными данными ($p > 0,1$). При лечении комбинацией препаратов, включавшей лозартан и лизиноприл, к 24 неделе происходило достоверное снижение САД с 137,3±8,9 до 122,6±9,1 мм рт.ст. (на 10,7%, $p < 0,01$), ДАД на 10,1% (с 87,4±8,9 до 78,6±6,4, $p < 0,05$). Снижение ДП и ОПСС не явилось значимым и достоверным.

Фракция выброса ЛЖ у больных всех 3-х групп до начала лечения была практически одинаковой, различия показателей были статистически недостоверными (табл. 4).

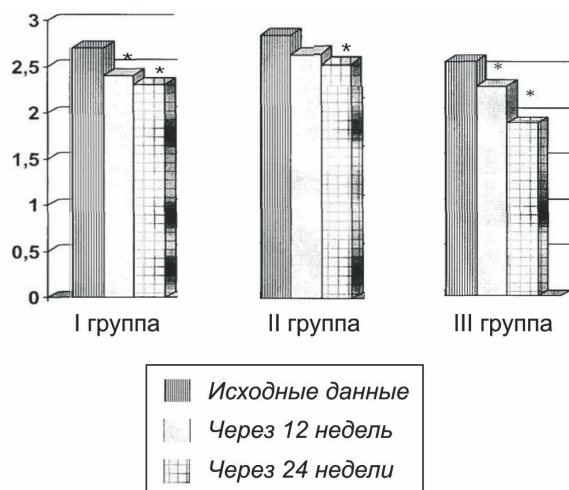
Лечение лозартаном в течение 24-х недель приводило к увеличению ФВ ЛЖ на 8,1% ($p < 0,01$), лизиноприлом – на 6,0% ($p < 0,01$), комбинированной терапией – на 19,3% ($p < 0,01$). Динамика показателей диастолической функции ЛЖ в процессе проводимой терапии у больных, обследованных групп, представлена в табл. 5.

Из представленных данных видно, что монотерапия лозартаном и лизиноприлом способствовала увеличению пиковой скорости раннего наполнения: (ПСНР) на 9,6% и 5,8% соответственно, в то время, как их сочетание приводило к увеличению анализируемого показателя на 13,7%. У больных, получавших лозартан и лизиноприл, наблюдалось снижение пиковой скорости позднего наполнения (ПСПН) на 5,8% и

Таблица 3

Динамика клинических проявлений ХСН под влиянием различной терапии

Клинические симптомы	I группа (n=20)			II группа (n=20)			III группа (n=20)		
	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 нед.	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 нед.	Исходные данные	Через 12 недель	Через 24 нед.
Одышка при физической нагрузке	20 100%	11 55%	7 35%	20 100%	13 65%	9 45%	20 100%	11 55%	6 30%
Одышка в покое	2 10%	2 10%	1 5%	1 5%	1 5%	0 0%	2 10%	1 5%	0 0%
Слабость	17 85%	10 50%	7 35%	17 85%	11 55%	10 50%	15 75%	10 50%	6 30%
Сердцебиение	13 65%	9 45%	7 35%	13 65%	12 60%	8 40%	12 60%	7 35%	4 20%
Акроцианоз	5 25%	2 10%	1 5%	5 25%	2 10%	0 0%	6 30%	5 25%	1 5%
Периферические отеки	15 75%	10 50%	8 40%	18 80%	11 50%	9 45%	19 95%	13 65%	6 30%



* $p < 0,05$ – различия показателей статистически достоверны между исходными, через 12 и 24 недели лечения.

Рис. 1. Динамика ФК ХСН при лечении больных ХСН различными схемами фармакотерапии.

1,6% соответственно, в группе больных, получавших комбинированную терапию – на 9,2%. Модуль упругости (МУ) и коэффициент жесткости левого желудочка (КЖЛЖ) снизились в 1-й группе на 7,6% и 14,1% соответственно, во 2-й – на 3,7% и 7,9% соответственно, в 3-й – на 13,4% и 20,8% соответственно.

Влияние лозартана, лизиноприла и их комбинации на морфофункциональные показатели сердца выразилось в уменьшении размеров левых камер сердца и увеличении сократительной функции миокарда ЛЖ. Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ до начала лечения лозартаном составил $5,27 \pm 0,09$ см, через 24 недели лечения – $5,01 \pm 0,08$ см ($p < 0,05$), лизиноприлом – $5,48 \pm 0,12$ и

$5,22 \pm 0,14$ см до начала и в конце лечения соответственно ($p > 0,1$), комбинацией препаратов – $5,38 \pm 0,10$ и $4,98 \pm 0,09$ см соответственно ($p < 0,01$). Конечный диастолический размер КДР ЛЖ до начала лечения лозартаном составил $6,48 \pm 0,7$ см, лизиноприлом – $6,52 \pm 0,5$, комбинацией препаратов – $6,32 \pm 0,7$ см. Через 24 недели лечения – $6,38 \pm 0,8$ см, $6,56 \pm 0,7$ см и $6,18 \pm 0,5$ см соответственно ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Показатели ремоделирования сердца у больных ХСН до и после лечения у больных обследованных групп представлены в табл. 6.

Исследования показали, что использование комбинированной терапии включавшей лозартан и лизиноприлин, оказывает более благоприятное влияние на показатели ремоделирования сердца, чем их применение в монотерапии. Нами отмечена достоверная положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММЛЖ на 15,6% при снижении ОТС на 13,3% (табл. 6).

По данным велоэргометрического теста, общий объем выполненной работы у больных ХСН увеличился на 36,2% под влиянием лечения лозартаном, на 31,8% – лизиноприлом, на 38,4% – комбинацией препаратов. Длительность нагрузки увеличилась на 36%, 29% и 39% соответственно.

Проводимая терапия способствовала достоверному снижению уровня общего холестерина на 18,4%, 12,5% и 21,8%, триглицеридов на 17,2%, 14,0% и 19,5% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Кроме того, в 3-й группе в ходе лечения выявлена тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности на 2,1%.

Установлено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию с изначальным угнетением процессов тканевого дыхания, после лечения было выявлено

Таблица 4

Динамика показателей систолической функции ЛЖ под влиянием различных схем терапии ($M \pm m$)

Показатели	Обследованные группы					
	1-я (n = 20)		2-я (n = 20)		3-я (n = 20)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ФВ, %	45,7±0,88	49,4±0,83***	44,9±0,85	47,6±0,85*	43,5±0,77	51,9±0,61***
%ΔS	27,9±0,68	30,8±0,78***	27,3±0,81	29,1±0,73	27,8±0,58	23,1±0,65***

Примечание: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

Таблица 5

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ под влиянием различных схем терапии ($M \pm m$)

Показатели	Обследованные группы					
	1-я (n = 20)		2-я (n = 20)		3-я (n = 20)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ПСРН, см х сек	57,9±1,21	63,5±1,16***	58,4±1,19	61,8±1,21	57,4±0,81	65,3±0,89***
ПСПН, см х сек	54,6±1,08	51,4±1,02*	54,8±1,20	53,9±1,22	55,6±0,95	50,5±0,91**
МУ, ед	4,23±0,17	3,93±0,18*	4,10±0,18	3,95±0,22	4,22±0,20	3,72±0,13*
КЖЛЖ	3,31±0,24	2,90±0,13	3,25±0,21	3,01±0,27	3,24±0,21	2,68±0,18*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

Показатели ремоделирования сердца у больных ХСН до и после лечения

Параметр	Группы обследованных больных					
	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)		3-я группа (n=20)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ИММЛЖ, г/м ²	131,4±7,1	117,7±7,5	144,3±9,5	121,2±9,3	133,7±5,4	114,8±5,5**
ОТС, %	48,2±1,4	44,0±1,1*	45,9±2,8	45,8±2,8	48,1±1,3	41,7±0,9***
ОПСС,дин*с*см-5	2201,9±73,5	1894,0±107,2*	2040,5±89,7	2011,1±110,3	2112,9±86,5	1669,4±103,6**
КДДЛЖ,мм рт.ст.	12,6±1,0	10,9±1,2	11,7±1,0	13,1±0,8	12,4±0,9	9,3±1,1*
ИКДОЛЖ, мл/м ²	49,9±6,9	46,6±7,5	50,4±7,3	48,8±6,8	51,7±7,3	44,6±7,7

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление в левом желудочке; ИК ДОЛЖ – индексированный к площади поверхности тела конечный диастолический объем левого желудочка.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – различия показателей статистически достоверны между исходными и через 24 недели лечения.

достоверное увеличение константы скорости поглощения кислорода (с $0,032 \pm 0,03$ до $0,040 \pm 0,002$ с $p < 0,001$). Наряду с достоверным уменьшением времени исчерпания запасов кислорода (с $155,2 \pm 10,8$ до $131,7 \pm 11,2$ с, $p < 0,001$) и времени исчерпания половины запасов кислорода (с $39,6 \pm 1,2$ до $32,7 \pm 1,6$ с, $p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении процессов утилизации кислорода тканями. Чего не наблюдалось у больных получавших монотерапию.

Переносимость лекарственных препаратов во всех группах была хорошей. У больных 1-й и 3-й групп наблюдалась преходящая гипотензия – в 5,0% случаев, которая потребовала кратковременного снижения дозы, но не отмены препарата. Во 2-й группе больных побочные эффекты, возникшие за период наблюдения, в виде сухого кашля, преходящей гипотензии, потребовали снижения дозы лизиноприла в 10% случаев. Отмены препарата не потребовалось ни в одном случае.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что клиническая эффективность антагониста рецепторов АТ I – лозартана, иАПФ лизиноприла и комбинации этих препаратов в составе традиционной терапии была практически одинаковой после 24 недель лечения больных ХСН II – IV ФК, осложнившей течение ИБС, и выразилась в снижении ФК ХСН на 17,3%, 15,2% и 21,5% соответственно. Длительное непрерывное лечение лозартаном, лизиноприлом и их комбинацией способствовало улучшению морфофункциональных параметров сердца с повышением ФВ ЛЖ на 8,1%, 6,0% и 19,3% соответственно.

Выводы

1. Использование комбинированной терапии, включающей лозартан и лизиноприл, обеспечивает в более короткие сроки уменьшение проявлений клинических симптомов ХСН, повышение переносимости физических нагрузок.

2. Влияние лозартана, лизиноприла и их комбинации на структурнофункциональные показатели сердца выражалось в уменьшении размеров левых камер сердца и увеличении сократительной функции миокарда левого желудочка, которые были более выраженными при применении комбинированной терапии.

Литература

- Hamner J. B., Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. *Heart & Lung*, 2005; 34: 234-237.
- Mejert M., Kahan T., Persson H. et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern. J. Card.*, 2006; 109: 108-113.
- Braunstein J. B., Anderson G. F., Gerstenblith G. et al. noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42: 1226-1233.
- Nichols K. J., Van Tosh A., DeBondt P. et al. normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2008; 24:7: 717-725.
- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа, 2006.
- Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Русская Л. В., Гайнулин Ш. М. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики. *Сердечная недостаточность*, 2005, 6: 19-22.
- Лясникова Е. А., Немерова И. В., Ситникова М. Ю. Влияние хронической сердечной недостаточности на морфологию и сосудодвигательные реакции лучевой артерии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология СНГ*, 2003; 1: Приложение, 178.
- Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Шляхто У. В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*, 2005; 7: 85-87.
- Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Шляхто Е. В. Peroxidация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность*. 2006; 3: 188-191.
- Ситникова М. Ю., Хмельницкая К. А., Иванов С. Г. и др. Влияние терапии препаратом Беталок ЗОК на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*. 2002; 4: 169-171.
- Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М. Хроническая сердечная недостаточность. М., Реафарм. 2002; 344.
- Рогов К. А., Кальмаева О. В. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность*. 2006; 1: 29-32.
- Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 1: 4-8.

Elena Tofan, doctorandă

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, MD-2025, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 267024

E-mail: georgeous@mail.md

Recepționat 14.12.2009