

Возможности профилактики тромботических событий у больных с хронической сердечной недостаточностью постинфарктного генеза в процессе программной терапии с включением β -адреноблокаторов различных классов

Ю.В. Ларина, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев, А.В. Агафонов, И.П. Рубеш

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. Пермь, Россия

Thrombotic event prevention in patients with post-infarction chronic heart failure, as a part of complex therapy including various classes of beta-adrenoblockers

Yu.V. Larina, L.A. Nekrutenko, A.V. Tuev, A.V. Agafonov, I.P. Rubesh

Academician E.A. Wagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Цель. В сравнительном аспекте изучить влияние карведилола и метопролола тартрата на состояние основных звеньев системы гемостаза у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) постинфарктного генеза в процессе программной терапии. Обозначить частоту возникновения тромбозов глубоких вен (ТГВ) на амбулаторном этапе лечения у больных с ХСН без дополнительных факторов риска (ФР) развития венозных тромбозов.

Материал и методы. Обследованы 60 больных в возрасте $60,58 \pm 8,16$ лет с ХСН II и III функциональных классов (ФК). Продолжительность ХСН – $5,17 \pm 4,83$ лет. 30 пациентов основной группы (ОГ) получали карведилол ($44,17 \pm 7,86$ мг/сут. в конце наблюдения), 30 – из группы сравнения (ГС) – метопролол ($110,0 \pm 39,17$ мг/сут.). Показатели системы гемостаза и наличие тромбоза глубоких вен (ТГВ) оценивались в динамике до и после 4 мес лечения.

Результаты. На стационарном этапе лабораторная тромбофилия верифицирована у всех больных с ХСН. Через 4 мес лечения достигнуты положительные сдвиги в системе гемостаза в ОГ и ГС. В 1 случае выявлен ТГВ голени без развития тромбоэмболии легочной артерии у больной с ХСН III ФК, получающей метопролол.

Заключение. Вероятно, за счет дополнительной блокады α_1 -рецепторов и антиокислительных свойств карведилола у больных, лечившихся карведилолом, констатируется более выраженная оптимизация системы гемостаза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, тромбофилия, коррекция, гемостаз, метопролол, карведилол.

Aim. To compare carvedilol and metoprolol tartrate effects on hemostasis in patients with post-infarction chronic heart failure (CHF), receiving complex therapy. To study deep venous thrombosis (DVT) incidence in CHF patients without additional risk factors (RFs) for venous thrombosis.

Material and methods. The study included 60 patients, aged $60,58 \pm 8,16$ years, with Functional Class (FC) II and III CHF (CHF duration $5,17 \pm 4,83$ years). The main group ($n=30$) received carvedilol ($44,17 \pm 7,86$ mg/d at the end of follow-up), and the comparison group ($n=30$) – metoprolol ($110,0 \pm 39,17$ mg/d). Hemostasis parameters and DVT signs were assessed at baseline and after 4 months of the treatment.

Results. In the hospital, laboratory thrombophilia was verified in all CHF patients. After 4 months of the therapy, positive hemostasis dynamics was observed in both main and comparison groups. One case of calf DVT, without pulmonary artery thromboembolism, was registered in a female with FC III CHF, who received metoprolol.

Conclusion. Additional blockade of alpha-1-receptors and antioxidant activity of carvedilol could explain better hemostasis control in patients from carvedilol group.

Key words: Chronic heart failure, thrombophilia, correction, hemostasis, metoprolol, carvedilol.

По данным Российских эпидемиологических исследований последних лет в стране зарегистрировано > 8 млн. человек с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), из которых 3,4 млн. имеют ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Смертность в течение первого года у этих больных достигает 26–29 %. У 2/3 пациентов ХСН является осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ), которые облигатно представляют высокую степень тромбофилии [2,3,8,29].

Дисфункция гемостаза и повреждение эндотелия определяются уже на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума [12,16]. При высоких ФК ХСН наступает срыв адаптационных механизмов [5,13,14,15] с депрессией антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза, развитием облигатной тромбофилии. В клинике это проявляется артериальными и венозными тромбозами [11,14,30]. Поэтому, несмотря на многогранность позитивных эффектов базисной терапии, частота тромбогенных событий даже на фоне приема антиагрегантов у этих больных остается высокой [11,13,17]. По данным различных исследований: SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study), V-HeFT (Vasodilator-Heart Failure Trial), PREVENT (Prospective Evaluation of dalteparin efficacy for prevention of VTE in immobilized patients Trial), MEDENOX (Prophylaxis in Medical patients with Enoxaparin), частота тромбозов (ТЭ) у больных с ХСН составляет 1,6–2,5 % в год при легкой и среднетяжелой формах и 5–14,5 % при тяжелой СН [6,9,11,13,17]. А при наличии в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) ежегодный риск тромбозов увеличивается до 1,5 % [6]. Риск тромбозов и ТЭ возрастает со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): снижение ФВ ЛЖ на каждые 5 % сопровождается увеличением риска ТЭО на 18 % [9]. По данным Европейского общества кардиологов, источником ТЭ легочной артерии (ТЭЛА) в 90 % являются глубокие вены нижних конечностей, тромбоз в которых при ХСН часто протекает малосимптомно [30].

Доказано, что частота возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей увеличивается при утяжелении ФК ХСН, в период декомпенсации, а также при наличии дополнительных факторов риска (ФР): патологии вен, длительного постельного режима, острых терапевтических и хирургических состояний, выраженной дыхательной и почечной недостаточности, онкопатологии и сахарном диабете (СД), в старческом возрасте [11,13,30]. В исследовании случай-контроль было установлено, что на амбулаторном этапе ХСН также является независимым ФР венозных ТЭ [22]. Однако частота возникновения ТЭО у больных с ХСН сред-

них ФК на амбулаторном этапе без дополнительных ФР изучена в недостаточном объеме.

В период декомпенсации, требующей госпитализации, больным с ХСН проводится тромбопрофилактика с помощью гепаринов, что снижает риск ТЭО [6,8,30]. Однако на амбулаторном этапе профилактика ТЭО в условиях дисфункции гемостаза сводится к назначению только ацетилсалициловой кислоты. При этом не исключено, что оптимизировать систему гемостаза возможно за счет плейотропных эффектов препаратов основной группы лечения ХСН [16].

Нейрогуморальной платформой хронической недостаточности кровообращения является компенсаторная гиперактивация симпатoadrenalовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [2,3,8,10,12]. Согласно современной концепции, назначение больным с ХСН β -адреноблокаторов (β -АБ) является обязательным [8,28,29]. Кардиоселективные бисопролол, метопролола сукцинат, а также неселективный $\alpha_1\beta$ -АБ с периферическим вазодилатирующим и антиокислительным действиями карведилол, по результатам крупных, многоцентровых исследований: COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), значимо улучшают прогноз больных, уменьшая смертность на 34–35 % [18,21,23–27,31].

Усиление тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы в условиях ишемии в многочисленных экспериментах сопровождается увеличением уровня тромбина и количества тромбоцитов, усилением их адгезии и агрегации, “напряжением” фибринолиза и ускорением свертывания крови [16]. При гиперактивации САС в спазмированных сосудах создаются условия для активации свертывающей системы за счет выделения аденозиндифосфата (АДФ) из поврежденных клеток и обнажения субэндотелиальных структур с высвобождением фактора Виллебранда (ФВ) – маркера повреждения эндотелиального монослоя [13,16]. Таким образом, компенсаторная гиперактивация САС при ХСН оказывает протромбогенное воздействие на систему гемостаза. Поэтому применение блокаторов адренорецепторов создает предпосылки для оптимизации не только состояния органов-мишеней, но и системы гемостаза, что может быть использовано в профилактике возникновения тромбозов у больных.

Не исключено, что карведилол, имея дополнительный эффект подавления активности α_1 -рецепторов и влияния на окислительный стресс (ОС) [4,5,7,10,20,27], может в более полном объеме оказывать позитивное действие на свертывающую систему крови.

Характеристика пациентов, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

показатель	группа карведилола (n=30)	группа метопролола (n=30)	p
Возраст, годы	58,7±9,34	62,47±6,41	0,18
Пол			
мужской	66,7 % (n=21)	63,3 % (n=19)	0,84
женский	33,3 % (n=9)	36,7 % (n=11)	0,80
Давность ХСН, годы	5,17±4,83	5,0±5,28	0,74
Количество ИМ	1,67±0,92	1,87±0,68	0,12
ФК ХСН II / III	11 / 19 человек	13 / 17 человек	0,79
средний ФК ХСН	2,63±0,49	2,57±0,5	0,66
средняя ФВ ЛЖ, %	45,81±15,39	50,65±20,08	0,30

Примечание: * – различия показателей достоверны, $p < 0,05$.

Цель работы – в сравнительном аспекте изучить влияние карведилола и метопролола тартрата на состояние основных звеньев системы гемостаза, состояние венозного коллектора нижних конечностей у больных с ХСН постинфарктного генеза II-III ФК в процессе программной терапии, а также оценить частоту возникновения ТГВ у данных больных на амбулаторном этапе лечения.

Материал и методы

Обследованы 60 больных средний возраст $60,58 \pm 8,16$ лет, в т.ч. 39 мужчин (66,7 %) со стабильным течением ХСН постинфарктного генеза II-III ФК. Давность ХСН – $5,17 \pm 4,83$ лет. Для исключения влияния дополнительных факторов тромбогенного риска, не связанных с наличием ХСН, в исследовании не участвовали больные с сахарным диабетом (СД), онкопатологией любой локализации, сопутствующими заболеваниями почек и легких в стадии хронической почечной недостаточности и дыхательной недостаточности, нарушениями ритма сердца по типу перманентной формы фибрилляции и трепетания предсердий, тромбозами и выраженной варикозной болезнью вен нижних конечностей, наличием ТГВ и ТЭЛА в анамнезе, принимающие оральные контрацептивы и непрямые антикоагулянты. Курящие лица в исследуемой когорте составили 53,3 %.

Всеми больными подписано информированное согласие на исследование. Актуальные показатели оценивались в динамике до и после 4-месячной базисной терапии в двух группах наблюдения. На амбулаторном этапе исследования больные соблюдали активный двигательный режим.

Терапия в основной группе (ОГ, $n=30$) включала ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), спиронолактон, салуретик, сердечные гликозиды (по показаниям) и β -АБ карведилол (“Макиз-фарма”, Россия). В группе сравнения (ГС, $n=30$) в качестве β -АБ использовали метопролола тартрат. Все исследуемые пациенты получали статины и аспирин, средняя доза которого составила $94,17 \pm 16,19$ мг/сут. Пациенты обеих когорт были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности ХСН (таблица 1). Дозы ИАПФ, диуретиков, статинов в ОГ и ГС были эквивалентны. Титрация дозы карведилола начиналась с $6,25$ мг/сут., а для метопролола – с $12,5$ мг/сут. с пошаговым увеличением 1 раз в 2 недели до максимально переносимых. В конце наблюдения дозировка карведилола достигла

$44,17 \pm 7,86$, а метопролола $110,0 \pm 39,17$ мг/сут. Нормальные показатели гемостаза представили 50 практически здоровых лиц, средний возраст которых – $32,2 \pm 1,7$ года.

Основные показатели системы гемостаза определялись с помощью коагулометра ACL-7000 и стандартными функциональными методами (“Стандарт-Технология”, Барнаул); эндотелиальный гемостаз оценивали по ристомицин-кофакторной активности ФВ (Л.П. Папаян, 1982); сосудисто-тромбоцитарное звено характеризовали показатели индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ⁵ (А.С. Шитикова, 1984) и уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКМФ) (В.А. Елькомов и А.П. Момот, 1986), маркирующих как степень тромбинемии, так и активацию внутрисосудистого свертывания крови. Для стандартизации показателя время АДФ выражалось в процентах с расчетом его по формуле индекса АДФ: $ИАДФ = (АДФ_0 / АДФ_к) \cdot 100$, где АДФ₀ – время агрегации в опытном образце, АДФ_к – время агрегации в контроле. Состояние коагуляционного гемостаза оценивалось по тестам активированного парциального тромбопластинового (АПТВ) (Caen J., et al., 1968) и протромбинового времени (ПТВ) (Quik A., 1966), а также по уровню фибриногена (Р.А. Рутберг, 1961). Антикоагуляционный потенциал плазмы характеризовала величина антитромбина III (АТ III) (Abildgaard U., et al., 1970 в модификации К.М. Бишевского). Фибринолитическая система оценивалась по резерву плазминогена (А.П. Момот, 2000) и времени Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) (Ogston D., 1971, Goldsmith G.U., 1980 в модификации Г.И. Еремина, А.Г. Архипова, 1980) [1]. Наличие ТГВ верифицировалось методом дуплексного сканирования вен нижних конечностей на аппарате “Philips Envisor HDC”. При ТГВ больному выполняли скинтиграфию легких (радиофармацевтический препарат “Макротех”, ^{99m}Tc) для исключения ТЭЛА.

Статистическая обработка материала проводилась преимущественно непараметрическими методами: парный критерий Уилкоксона, χ^2 , критерий Манна-Уитни, регрессионный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при значении $p < 0,05$. Количественные параметры представлены в виде ($M \pm \sigma$).

Результаты

Исходные клинические данные выявили признаки дисфункции всех звеньев системы гемостаза

Таблица 2

Показатели состояния основных звеньев системы гемостаза у больных с ХСН постинфарктного генеза и практически здоровых лиц ($M \pm \sigma$)

показатель	пациенты с ХСН (n=60)	здоровые (n=50)	p
АПТВ, с	44,56 \pm 3,79	43,3 \pm 4,94	0,14
ПТВ, с	13,17 \pm 1,13	18,53 \pm 1,34	0,000*
Фибриноген, г/л	5,20 \pm 1,07	2,94 \pm 0,70	0,000*
РКМФ, мг/дл	8,00 \pm 2,63	3,07 \pm 1,77	0,000*
АТ III, %	82,55 \pm 6,76	100,23 \pm 9,68	0,000*
Плазминоген, %	85,63 \pm 8,23	100,9 \pm 14,14	0,000*
ХЗФ, мин	15,83 \pm 4,96	9,63 \pm 2,97	0,000*
ФВ, %	111,42 \pm 25,40	85,78 \pm 21,49	0,000*
ИАДФ, %	97,39 \pm 14,43	99,7 \pm 6,36	0,3

Примечание: * – различия показателей достоверны, $p < 0,05$.

у больных с постинфарктной ХСН со значимым их различием от таковых у практически здоровых ($p=0,000$). Исключение составили АПТВ и ИАДФ% (таблица 2). У пациентов с ХСН III ФК по сравнению с больными со II ФК достовернее выражена депрессия ХЗФ ($p=0,031$), выше уровни тромбинемии (РКМФ, $p=0,000$), фибриногенемии ($p=0,000$). Обнаружена достоверная корреляция между ФВ ЛЖ и РКМФ ($R=-0,29$; $p=0,023$).

Корреляционный анализ между параметрами системы гемостаза показал наличие достоверных протромбогенных взаимоотношений с участием ХЗЛ, с одной стороны, и фибриногеном ($R=0,43$, $p=0,0006$); РКМФ ($R=0,29$, $p=0,03$), с другой. Также выявлена связь средней силы между фибриногеном и РКМФ ($R=0,47$, $p=0,001$), отражающая повышенный риск тромбообразования.

На стационарном этапе реабилитации ни одного случая ТГВ у больных с ХСН диагностировано не было.

Результаты динамического наблюдения системы гемостаза представлены в таблице 3.

Обсуждение

В процессе 4-месячной терапии в обеих группах достигнуты положительные изменения в системе гемостаза. Однако в когорте, принимающей карведилол, отмечена достоверная оптимизация практически всех показателей системы гемостаза, кроме коагуляционного и эндотелиального звеньев. Следует отметить снижение уровня фибриногена – независимого ФР внезапной смерти – на 32,55 %. Значимо, на 39,68 % уменьшилась концентрация маркеров активации внутрисосудистого свертывания РКМФ с достижением значений здоровых. Уровень основного антикоагулянта АТ III также достоверно увеличился (+4,48 %), как и основной субстрат фибринолиза – плазминоген (+5,94 %). Активизировалась фибринолитическая система, представленная укорочением времени базального XII-калликреин-зависимого лизиса на 15,76 %.

В группе с применением метопролола тартрата наблюдалась лишь тенденция по улучшению показателей гемостаза. Это касается таких ключевых показателей, как АТ III, плазминоген. Поведение ФВ в обеих группах также различалось: в ОГ отмечено отчетливое уменьшение его функциональной активности, а в ГС каких-либо изменений этот показатель не претерпел.

После лечения актуальные показатели гемостаза значений практически здоровых не достигли, что, возможно, свидетельствует о глубоком повреждении эндотелиального монослоя на данной стадии ХСН. Показатели АДФ-агрегации до лечения и после не отличались от таковых у здоровых лиц, что объяснимо проводимой антиагрегантной терапией аспирином.

В динамике на амбулаторном этапе зафиксировано возникновение единичного бессимптомного ТГВ у больной 66 лет с ХСН III ФК в группе метопролола, что составило 1,67 %. ТЭЛА, включая мелкие ветви, методом сцинтиграфии выявить не удалось. Таким образом, частота ТЭО у обследованной когорты больных оказалась низкой за счет отсутствия дополнительных ФР, соблюдения больными активного двигательного режима и, вероятно, за счет положительных сдвигов в системе гемостаза, а также непродолжительного времени наблюдения. При сравнении системы гемостаза в группах карведилола и метопролола в более выгодном положении оказались больные первой группы.

Оптимизация функционирования системы гемостаза на этапе ХСН является необходимой, что должно учитываться при выборе препаратов для длительной программной терапии. Исходя из полученных данных, карведилол, обладая рядом дополнительных свойств, в более полном объеме способен снизить тромбофилическую напряженность при ХСН.

Благодаря блокаде α_1 -рецепторов, карведилол снижает уровень периферической вазоконстрикции, предотвращая ишемию почек, что ведет к уменьше-

Динамика показателей состояния основных звеньев системы гемостаза у больных ХСН постинфарктного генеза в процессе лечения ($M \pm \sigma$)

показатель	группы больных	до лечения	после 4 мес лечения	p_1
АПТВ, с	карведилол	44,33±3,95	44,73±4,15	0,70
	метопролол	44,76±3,68	44,6±3,76	0,84
	p	0,7	0,73	
ПТВ, с	карведилол	13,46±1,33	13,52±1,94	0,89
	метопролол	12,88±0,8	13,1±0,9	0,19
	p	0,16	0,58	
Фибриноген, г/л	карведилол	5,13±1,10	4,02±1,0	0,00017*
	метопролол	5,28±1,06	4,75±0,72	0,015*
	p	0,58	0,0007*	
РКМФ, мг/дл	карведилол	8,02±2,55	4,42±1,87	0,000016*
	метопролол	7,98±2,76	4,0±0,62	0,000009*
	p_1	0,95	0,55	
АТ III, %	карведилол	83,63±8,05	87,07±7,52	0,0026*
	метопролол	81,47±5,08	81,53±7,18	0,37
	p	0,48	0,00016*	
Плазминоген, %	карведилол	84,4±6,35	89,1±7,6	0,001*
	метопролол	86,87±9,7	83,5±7,12	0,075
	p	0,29	0,0003*	
ХЗФ, мин	карведилол	16,37±5,05	12,77±3,98	0,003*
	метопролол	15,3±4,89	13,67±4,82	0,09
	p	0,37	0,62	
ФВ, %	карведилол	112,6±25,24	102,93±16,46	0,052
	метопролол	112,23±30,27	99,57±12,65	0,09
	p	0,17	0,96	
ИАДФ, %	карведилол	98,22±15,67	99,74±12,53	0,71
	метопролол	96,56±13,3	101,03±12,37	0,14
	p	0,81	0,65	

Примечание: * – различия показателей достоверны, $p < 0,05$; p – различия показателей в ОГ и ГС; p_1 – различия показателей до и после 4 мес лечения.

нию продукции ангиотензинов, улучшению микроциркуляции и нивелирует хроническое повреждение эндотелия [3,7,19]. Дополнительная вазодилатация сопровождается уменьшением выброса в сосудистое русло активаторов тромбоцитов (АДФ, коллаген, адреналин), что приводит к снижению их адгезии и агрегации [16].

Имея в составе молекулы карбазольную группу, карведилол и его метаболиты способны связывать свободные радикалы и подавлять ОС, который сопровождает ишемию [4,20]. Биохимическая нейтритализация суперокислительного аниона – мощного вазоконстриктора, инактивирующего действие оксида азота, а также торможение экспрессии эндотелина-1, приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации [7,19].

Карведилол стабилизирует фосфолипидный слой мембран эндотелиоцитов [7,19], с содержащимся в нем тромбомодулином – кофактором инактивации тромбина. Вследствие образования комплексов тромбомодулина с тромбином ускоряется инактивация тромбина АТ III, и фибриноген превращается в фибрин, что снижает уровень

тромбинемии и повышает противосвертывающую активность крови.

При хронической травме эндотелиоцитов при ХСН на поверхности “осколков” клеточных мембран – тканевого тромбопластина – запускаются и поддерживаются реакции коагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [16]. Стабилизируя клеточные мембраны, карведилол блокирует выход тканевого тромбопластина в русло сосуда и замедляет реакции коагуляционного каскада.

Выводы

Программная терапия ХСН с включением карведилола за счет дополнительных свойств препарата оптимизирует систему гемостаза, преимущественно в антикоагуляционном, фибринолитическом звеньях, что ассоциируется со снижением тромбогенного риска.

Карведилол, как и метопролола тартрат наиболее значимо влияют на систему микроциркуляторного гемостаза, снижая активность внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует динамика РКМФ.

Эндотелиальный гемостаз в группе больных, получающих карведилол, через 4 месяца лечения имеет лишь тенденцию к улучшению, что, возможно, обусловлено глубокими изменениями в сосудистом звене гемостаза.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 2-е дополненное. М.: "Ньюдиамед" 2001; 296 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: "Медиа Медика" 2000; 266 с.
3. Беленков Ю.Н., Мареев Ю.Н., Агеев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: "ГЭОТАР-Медиа" 2006; 432 с.
4. Джанашия П.Х., Владыкская О.В., Кобалава М.А. и др. Бипероксидация липидов при нарушении структурной организации тромбоцитарных мембран. РМЖ 2005; 14(4): 12–6.
5. Добровольский А.Б., Панченко Е.А., Карпов Ю.А. Роль компонентов системы фибринолиза в атерогенезе. Кардиология 1996; 36 (5): 68–70.
6. Мареев В.Ю. ПРОфилактика больных хронической Сердечной недостаточностью против Тромботических Осложнений в России (ПРОСТОР). Изучение эффективности клексана, назначаемого дополнительно к стандартной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью в стационарных условиях. Серд недостат 2005; 7(2): 1–4.
7. Мельник М.В., Шилов А.М. Карведилол в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2007; 9(15): 34–7.
8. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2006; 2(8): 1–35.
9. Ольбинская Л.И., Кочкарева Ю.Б., Колосова К.Ю. Современные аспекты профилактики тромбозов у больных хронической сердечной недостаточностью и возможности эноксапарина. Серд недостат 2002; 3(5): 127–30.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С. и др. Блокаторы В-адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006; 12(46): 63–72.
11. Рекомендации VII конференции Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии. Предупреждение венозной тромбоземболии. Сердце 2007; 2(6): 89–98.
12. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: "Бином-пресс" 2007; 856 с.
13. Терещенко С.Н., Усач Т.М., Кочетов А.Г. Тромбозы и тромбоземболии при хронической сердечной недостаточности и их профилактика. М.: "Анахарсис" 2004; 86 с.
14. Терещенко С.Н., Усач Т.М., Кочетов А.Г. Влияние эноксапарина на систему гемостаза при хронической сердечной недостаточности. Клин фармак тер 2003; 12(1): 80–3.
15. Терещенко С.Н., Левчук Н.Н., Моисеев В.С. Изменение плазменного звена при лечении периндоприлом у больных с застойной сердечной недостаточностью. Клин фармак тер 1997; 6(4): 83–4.
16. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Артериальная гипертензия. Проблемы тромбофилии. Эндотелиальная дисфункция. Метаболическое обеспечение. Оптимизация лечения. Пермь "Здравствуй" 2001; 255 с.
17. Явелов И.С. Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоземболии легочной артерии у нехирургических больных. Сердце 2003; 2(4): 177–84.
18. Abraham WT. Switching Between Beta Blockers in Heart Failure Patients: Rationale and Practical Considerations. CHF 2003; 9(5): 271–8.
19. Book WM. Carvedilol: A Nonselective Beta-blocking Agent With Antioxidant Properties. CHF 2002; 8(3): 173–7.
20. Castro P, Vukasovic JL, Chiong M, et al. Effects of carvedilol on oxidative stress and chronotropic response to exercise in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7(6): 1033–9.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
22. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. J Clin Epidemiol 2001; 54(8): 810–6.
23. Krum H, Mohacsi P, Katus HA, et al. Are Beta-Blockers Needed in Patients Receiving Spironolactone for Severe Chronic Heart Failure? An Analysis of the COPERNICUS Study. Am Heart J 2006; 151(1): 55–61.
24. Maack Ch, Elter T, Buihm M. Beta-Blocker Treatment of Chronic Heart Failure: Comparison of Carvedilol and Metoprolol. CHF 2003; 9(5): 241–50.
25. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Beta-blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. Heart 2003; 89(3): 299–305.
26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/HL in chronic heart failure: metoprolol CR/HL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–7.
27. Naccarelli G. Does Carvedilol Have Antiarrhythmic Properties? Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2(7): 338–9.
28. The task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341–62.
29. The Task Force of the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. Eur Heart J 2005; 26: 1115–40.
30. The Task Force on Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J 2000; 21(16): 1301–36.
31. Torp-Pedersen CA, Poole-Wilson P, Swedberg K, et al. Effects of Metoprolol and Carvedilol on Cause-Specific Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Heart Failure – COMET. Am Heart J 2005; 149(2): 370–6.

Поступила 01/07–2008