

Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелек, В.В. Адаричев
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых распространенных и прогностически неблагоприятных патологий сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических исследований показали [18], что в США число больных с клинически выраженной ХСН составляет не менее 2,5% взрослого населения (около 5 млн чел.), причем ежегодно регистрируется до 400 тыс. ее новых случаев. По данным российских источников [2], в 2002 году в Российской Федерации насчитывалось 8,1 млн человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 млн имели ее терминальный III-IV функциональный класс (ФК). Серьезность ситуации усугубляется и крайне неблагоприятным прогнозом: за последние 30 лет смертность от ХСН в РФ увеличилась в 4 раза и составляет примерно 300 тыс. случаев в год. Подобная ситуация имеет место и в Украине. Так, среди населения в возрасте 60-69 лет ХСН диагностируют у 4,5-6,2% обследованных [12]. Отмечается, что пятилетняя смертность при этой патологии составляет 62% среди мужчин и 43% среди женщин, а уровень выживаемости больных сравним с аналогичным показателем при ряде онкологических заболеваний [28].

По данным Фрамингемского исследования [38], основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В 70% случаев именно она выступает этиологическим фактором декомпенсации ХСН. Важно отметить, что в возникновении и прогрессировании ХСН ишемической этиологии играют роль как симптомные, так и бессимптомные формы ИБС. В большинстве случаев у одного и того же больного наблюдается сочетание как болевой, так и безболевой ишемии миокарда (БИМ). Причем лишь небольшая часть эпизодов преходящей ишемии сопровождается приступами стенокардии (не более чем 20-25%), тогда как на долю

БИМ приходится около 75-80% [29]. Отмечено [21], что наличие БИМ является крайне неблагоприятным прогностическим фактором и повышает риск развития внезапной смерти в 5-6 раз, аритмий в 2 раза, ХСН в 1,5 раза. БИМ также ассоциируется с более частым развитием дилатации и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), более высоким ФК ХСН [10].

Терминология

Согласно Европейским рекомендациям [18] ХСН определяется как «патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца». Рассматривая проблему ХСН у пациентов, страдающих ИБС, следует остановиться на понятии «ишемическая кардиомиопатия» (ИКМП). Под ИКМП понимают комплекс структурно-функциональных изменений миокарда, обусловленных его ишемией, с последующей дилатацией камер сердца и возникновением ХСН. Этот термин впервые был предложен G. Burch и соавт. [25] для больных с множественным атеросклеротическим поражением венечных артерий, увеличенными полостями сердца и клиническими симптомами ХСН, аналогичными таковым при дилатационной КМП. При этом предполагалось, что изолированные аневризмы желудочков, органические поражения клапанов сердца и дефекты его перегородок исключают диагноз ИКМП. В дальнейшем в целом ряде работ [12, 36, 78] подобные изменения сердца при ИБС также определялись термином «ишемическая кардиомиопатия». Согласно рекомендациям ВОЗ, касающимся номенклатуры и классификации заболеваний миокарда [64], ИКМП относят к специфическим КМП.

Патогенетические особенности

В последнее время представление о механизмах развития ХСН, обусловленной ишемией, значительно расширилось. В ее возникновении и прогрессировании важная роль отводится процессам ремоделирования, гибернации (hibernation), оглушения (stunning), прекондicionирования (preconditioning) миокарда и другим факторам [34, 50, 62, 69].

Одной из ведущих причин формирования ХСН при ИБС является ремоделирование ЛЖ [69]. Оно может быть обусловлено как острой (инфаркт миокарда, ИМ), так и хронической ишемией миокарда. При полном прекращении кровотока в коронарной артерии спустя примерно 20 мин возникает некроз соответствующего участка сердечной мышцы, при котором восстановление его сократительной функции становится невозможным. Во время острой локальной ишемии нарушается и глобальная сократительная функция желудочков, что, в частности, обусловлено накоплением в миокарде неорганических фосфатов, вызванным резким падением содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата. В последующем в зоне повреждения миокарда происходят процессы рубцевания и так называемого постинфарктного ремоделирования миокарда — динамической структурно-функциональной перестройки миокарда и камеры ЛЖ, связанной с наличием участка постинфарктного некроза или рубца, приводящего к нарушению его геометрии и развитию систолической и диастолической дисфункции [34]. Патологические изменения, объединенные термином постинфарктного ремоделирования миокарда, в наибольшей степени выражены у больных с крупными трансмуральными, особенно передними ИМ. Ремоделирование ЛЖ начинается в первые часы ИМ и продолжается длительно. Выделяют раннее (первые 3-4 недели) и позднее ремоделирование [4]. В крупных исследованиях продемонстрировано [72], что ремоделирование ЛЖ с развитием его дисфункции представляет независимый фактор неблагоприятного прогноза у постинфарктных больных.

На макроуровне раннее постинфарктное ремоделирование заключается в расширении (растяжении), истончении и непропорциональной региональной дилатации пораженного сегмента миокарда, искажении геометрии ЛЖ с увеличением площади его поверхности, занимаемой областью некроза. В более поздние сроки ремоделирование представляет собой процесс прогрессирующей глобальной дилатации ЛЖ. При этом происходят изменения его архитектоники с преобразованием формы из близкой к эллипсоидной в сферическую или цилиндрическую [80]. Интересно, что определенную роль

в становлении глобальной дилатации ЛЖ в последние годы отводят процессам локального воспаления (как в пограничной зоне, так и в неповрежденном миокарде) [80].

На тканевом уровне в процессы ремоделирования вовлекаются миокардиоциты пограничной зоны и интактных отделов миокарда, эндотелиальные и гладкомышечные клетки интрамуральных коронарных сосудов, фибробласты и коллагеновый матрикс сердечной мышцы. Также в процессе ремоделирования изменяются интрамиокардиальные артерии и капилляры с развитием их эндотелиальной дисфункции. В участке некроза имеет место активация фибробластов вследствие действия механических (истончение и растяжение стенки) и гуморальных (влияние ангиотензина II, альдостерона) факторов и развиваются процессы заместительного фиброобразования [62]. Также происходит нарушение процессов деградации коллагена. При его избыточном расщеплении увеличивается податливость миокарда, возрастает степень скольжения миокардиоцитов относительно друг друга, что повышает вероятность развития дилатации камеры ЛЖ. При снижении деградации коллагена ускоряется формирование полей фиброза в миокарде с увеличением его жесткости и развитием диастолической дисфункции, возникновением электрической нестабильности, нарушений ритма и проводимости [34].

Ремоделирование ЛЖ, вызванное хронической ишемией миокарда, всегда сопряжено с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует гипертрофии миокарда и его диффузному фиброобразованию [67].

Отдельно следует остановиться на так называемом метаболическом ремоделировании миокарда, возникающем у больных ИБС при развитии ХСН. Известно [17], что двумя основными источниками энергообеспечения кардиомиоцитов являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), причем последние выступают основным энергетическим субстратом в условиях нормальной перфузии миокарда. При использовании СЖК эффективность энергообеспечения сердечной мышцы примерно на треть больше, чем при утилизации глюкозы, однако их окисление сопровождается более высоким потреблением кислорода. Поскольку при ишемии миокарда основным субстратом окисления становится глюкоза, это приводит к накоплению промежуточных продуктов обмена СЖК (ацилкарнитина, ацетил-коэнзима А, лактата), тяжелому ацидозу, повреждению клеточных мембран и митохондрий кардиомиоцитов, изменению их ионного гомеостаза и последующей гибели.

Нарушение сегментарной и глобальной сократимости миокарда при ИБС может быть обусловлено не только его ремоделированием. Существуют состояния потенциально обратимой ишемической дисфункции сердечной мышцы, постепенно исчезающей после реперфузии. К ним относятся гибернация и оглушение миокарда [50, 69]. Они наблюдаются как при хронических, так и при острых формах ИБС, а также при чрескожных коронарных вмешательствах. Отличительной особенностью этих состояний является сохранение клеточного метаболизма и резерва сократимости миокарда, его жизнеспособности [5]. Тем не менее в основе миокардиального оглушения и гибернации лежат различные анатомические и физиологические субстраты.

Под термином «станнированный (оглушенный) миокард» (*stunned myocardium*) понимают состояние постишемической транзиторной (обратимой) контрактильной дисфункции миокарда, которая возникает и сохраняется после реперфузии, несмотря на стойкое восстановление нормального коронарного кровотока и отсутствие необратимых изменений в кардиомиоцитах [48]. Впервые данное состояние было описано G.R. Heyndrickx et al. [43]. Оно возникает при кратковременной (ее длительность не превышает 20 мин) или неполной ишемии миокарда. После реперфузии происходит постепенное отсроченное восстановление сократительной функции миокарда, зависящее от длительности и тяжести ишемического повреждения.

Механизмы развития оглушения миокарда до конца не ясны. Среди возможных факторов отмечают активацию процессов перекисного окисления липидов, перегрузку кардиомиоцитов кальцием и эндотелиальной дисфункции мелких артерий сердца [50]. Нарушение региональной сократимости вследствие оглушения сегментов миокарда может приводить к дополнительному увеличению рабочей нагрузки на интактные сегменты и таким образом способствовать ремоделированию ЛЖ. Важно отметить, что повторяющиеся эпизоды ишемии и реперфузии и, соответственно, персистирование оглушения является ведущим патогенетическим механизмом развития ИКМП.

Под термином «гибернирующий (спящий) миокард» (*hibernating myocardium*) понимают состояние его персистирующей дисфункции вследствие гипоперфузии с возможностью полного или частичного восстановления функции после реваскуляризации [69]. Термин «гибернация» был заимствован из зоологии S. Rahimtoola [62] и в данном случае использовался для обозначения

адаптационного процесса продолжительного снижения сократительной функции миокарда в ответ на хроническую ишемию. При гибернации миокарда тканевая перфузия достаточна для поддержания ионных потоков и существования кардиомиоцитов, но не достаточна для их нормальной сократимости. Считается, что при гибернации кардиомиоциты остаются жизнеспособными в течение длительного времени и даже через несколько лет при устранении ишемии их функция может восстановиться.

Отмечается [67], что в гибернированных участках сердечной мышцы сохраняется аэробный ресинтез АТФ, однако сократимость их снижена. Интересно, что при этом, несмотря на значимую гипоперфузию, в кардиомиоцитах отсутствуют типичные биохимические признаки ишемии (увеличение продукции лактата, повышение уровней креатинкиназы, истощение резерва АТФ).

Морфологически для гибернации характерно наличие ультраструктурных изменений кардиомиоцитов с потерей саркомеров, деформацией ядер, дезорганизацией цитоскелета, нарушением состава сократительных белков [69]. Выявляется также апоптоз клеток. Имеются данные [37], что кардиомиоциты полностью теряют свою дифференцировку, становясь сходными с эмбриональными миоцитами, что происходит в результате экспрессии специфических фетальных протеинов. В интерстиции увеличивается количество клеточных элементов, макрофагов, фибробластов, тучных клеток, коллагеновых волокон, в связи с чем изменяется эластичность миокарда и развивается не только систолическая, но и диастолическая дисфункция.

По мнению N.G. Frangogiannis et al. [37], в процессе гибернации миокарда определенную роль играет воспаление. Авторы считают, что гибернация – это активный динамический процесс, связанный с увеличением синтеза макрофагов и миграцией лейкоцитов, которые накапливаются в миокарде, индуцируя его повреждение и фиброз. При реперфузии лишь часть описанных изменений является обратимой.

В экспериментальных исследованиях показано, что гибернирующий миокард имеет большой инотропный резерв. Так, у свиней, несмотря на снижение кровотока до 50% в течение 85–90 мин, введение добутамина или кальция в ишемизированную область миокарда приводило к улучшению его сократительной функции [71]. Интересно, что при инотропной стимуляции в гибернирующем миокарде наблюдают активизацию метаболизма, в то время как при оглушении этого не происходит [67]. Таким образом, инотропная стимуляция миокарда

в комбинации с возможностью получения данных о его метаболизме может помочь не только выявить жизнеспособность миокарда, но и отличить спящий миокард от оглушенного.

Имеются данные, что в некоторых случаях вызванный ишемией «сон» миокарда может стать претерминальным. Так, D.V. Sawyer et al. [67] обнаружили, что в развитии гибернации миокарда ключевую роль играет фактор некроза опухолей (TNF α) и индуцибельная изоформа синтазы оксида азота, а «жизненный резерв» гибернированных кардиомиоцитов зависит от экспрессии этих веществ. При ее возрастании выше неких пороговых величин происходят необратимые повреждения клеток и их гибель.

Определенное значение в развитии ХСН при ИБС имеет феномен ишемического прекодиционирования, под которым понимают изменения механических и электрофизиологических свойств участка миокарда при повторяющихся эпизодах его ишемизации. Установлено [15], что этот феномен делает миокард более устойчивым к повреждениям, связанным с последующей гипоперфузией. Впервые феномен ишемического прекодиционирования был обнаружен R. Lange et al. [53], которые в эксперименте показали, что исчерпание миокардиальных запасов АТФ после повторных коротких периодов ишемии происходит в меньшей степени, чем в случае однократного эпизода ишемии. Позднее С.Е. Murry et al. [58] представили результаты работы, в которой также было продемонстрировано защитное влияние на миокард коротких (5 мин) эпизодов преходящей ишемии: после 40-минутной дальнейшей окклюзии коронарной артерии экспериментального животного (собаки) зона рубца была на 25% меньше в группе, подвергшейся предварительной кратковременной ишемизации, чем в группе контроля. Протективный эффект ишемического прекодиционирования был отмечен и в клинических работах. Так, в исследовании TIMI-9B [48] было обнаружено, что у пациентов, имевших приступы стенокардии до развития ИМ, наблюдались меньшие размеры повреждения и более благоприятные клинические исходы в отличие от больных без предшествующей стенокардии.

Механизмы «подготавливающего» воздействия ишемии на миокард не совсем ясны. Считают [33], что одним из основных триггеров этого процесса является аденозин. Во время кратковременного периода ишемии он начинает выделяться кардиомиоцитами, что, в свою очередь, вызывает активацию ключевого внутриклеточного мессенджера — протеинкиназы С. Под ее действием закрытые в норме

АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов открываются, что приводит к защитному укорочению потенциала действия клеток миокарда. Такой эффект имеет энергосберегающее значение и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда способствует снижению его метаболической активности, уменьшению скорости распада АТФ и замедлению процессов внутриклеточного ацидоза. Наряду с аденозином в запуске ишемического прекодиционирования участвуют также брадикинин и опиоиды [15].

Выраженность ишемического прекодиционирования может зависеть от различных факторов — пола, возраста, сопутствующих заболеваний, состояния миокарда, воздействия некоторых лекарственных средств. При наличии таких неблагоприятных факторов, как пожилой возраст, сахарный диабет, выраженная гипертрофия миокарда, гиперхолестеринемия, перенесенный ИМ, адаптивные способности миокарда, обусловленные прекодиционированием, резко угнетаются, что в конечном итоге способствует более быстрому развитию ИКМП [60].

В последние годы в развитии ХСН ишемического генеза все большее значение придается воспалению. Показано [45], что высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов тесно коррелирует с тяжестью ХСН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Интересные данные приводят К. Yu-Ming et al. [79]. В своей экспериментальной работе они обнаружили избыточное накопление некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , TNF α) в гипоталамусе крыс с миокардиальной дисфункцией, индуцированной ишемией, что приводило к гиперактивации РААС и симпатической нервной системы, увеличению объема циркулирующей крови и прогрессированию ХСН.

В некоторых экспериментальных и клинических исследованиях [42, 56] подтверждается важнейшее значение окислительного стресса в развитии и прогрессировании ишемической ХСН. Основным источником реактивных форм кислорода в этом случае является фермент НАДФ-оксидаза, в избыточном количестве продуцируемый в ишемизированном миокарде. Отмечается [56], что выраженность окислительного стресса нередко определяет не только течение, но и исход такой ХСН.

Появляется все больше данных о важной роли дисфункции эндотелия коронарных артерий в генезе ХСН [52, 67]. Прежде всего она проявляется в снижении продукции эндотелием сосудов вазодилатирующих агентов, в частности оксида азота, что

приводит к нарушению релаксации сосудов, агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Это, в свою очередь, вызывает ухудшение коронарной перфузии и дальнейшее ремоделирование ЛЖ.

Следует отметить и определенную роль в прогрессировании ИКМП адипонектина – гормона, синтезируемого клетками жировой ткани. Показано [41], что сывороточная концентрация этого белка положительно коррелирует с уровнем липопротеинов высокой плотности и отрицательно – с уровнями триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, провоспалительных цитокинов, предсердного и мозгового натрийуретического пептида и выраженностью инсулинорезистентности. Установлено, что этот гормон препятствует связыванию лейкоцитов с внутренней поверхностью сосудистой стенки и таким образом предотвращает развитие воспаления и дисфункции эндотелия. В то же время отмечено [77] существенное снижение уровня этого гормона у пациентов, страдающих ИБС, что ассоциируется с высоким риском развития коронарной ХСН. По-видимому [20], гипoadипонектинемия в этом случае способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных сосудов, развитию воспалительных процессов в их эндотелии и прогрессированию гемодинамических нарушений.

Таким образом, описанные процессы в совокупности приводят к изменению структурного состояния миокарда, нарушению его региональной и глобальной систолической и диастолической функций и развитию в итоге ХСН.

Диагностика

Кроме клинического обследования, в диагностике ИКМП широко применяют дополнительные инструментальные методы [18].

На стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) при ИКМП часто обнаруживаются признаки ишемии в виде изменений сегмента ST и зубца T, перенесенного ИМ (патологический зубец Q, снижение амплитуды или отсутствие зубца R). У большинства больных также имеются неспецифические изменения в виде различных нарушений ритма и проводимости, в первую очередь блокады левой ножки пучка Гиса или ее ветвей, признаки гипертрофии ЛЖ и других камер сердца [19]. Важное прогностическое значение имеет наличие альтернации T-волны. Есть данные [73], что она является ЭКГ-маркером нарушений реполяризации, вызванных дефицитом коронарного кровотока, и выступает предиктором фатальных аритмий у пациентов с ХСН.

При суточном мониторинге ЭКГ часто выявляют эпизоды ишемии, особенно безболевого, аритмий и блокад сердца [14].

С помощью рентгенологического исследования органов грудной полости можно обнаружить увеличение размеров сердца, чаще ЛЖ, и признаки застоя в малом круге кровообращения [18].

Основную роль в диагностике ХСН при ИБС играет эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование [55], которое позволяет выявить дисфункцию миокарда, определить ее выраженность и ведущий патофизиологический механизм (систолическая или диастолическая недостаточность), а также исключить первичное поражение клапанов и перикарда как причины ХСН. При ЭхоКГ у больных с ИБС нередко выявляют локальные зоны гипо- и/или акинезии. Показано [1], что распространенная дискинезия ЛЖ, охватывающая два и более соседних сегментов, обнаруживается у 50% больных с ИКМП и лишь у 10% с идиопатической дилатационной КМП. При возникновении застойной ХСН отмечают значительные нарушения внутрисердечной гемодинамики: увеличение конечно-диастолического объема и размера ЛЖ, снижение фракции выброса (ФВ) и изменение трансмитрального кровотока, характерные для диастолической дисфункции ЛЖ.

У пациентов с БИМ диастолическая дисфункция ЛЖ, как правило, предшествует нарушению его сократимости. В отличие от лиц с наличием приступов стенокардии снижение глобальной систолической функции ЛЖ при БИМ наблюдается, как правило, при многососудистом поражении коронарных артерий. Однако уже при поражении одной из артерий у таких больных можно обнаружить локальные участки асинергии [6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее точным методом определения объемов камер сердца, толщины его стенок и массы ЛЖ [14]. Кроме того, она позволяет оценить объем повреждения, состояние кровоснабжения и особенности дисфункции миокарда. Однако, учитывая ее высокую стоимость, проведение этого метода исследования оправдано лишь в случаях недостаточно полной информативности прочих визуализирующих методик.

Рентгенконтрастная коронарорентрикулография является золотым стандартом диагностики ИБС, позволяющим визуализировать коронарные сосуды, определить наличие, локализацию и степень выраженности их окклюзии [9].

Известно [34], что одним из путей предупреждения ХСН у больных ИБС является воздействие на постинфарктное ремоделирование, в значительной

мере определяющее течение и прогноз заболевания. Наличие жизнеспособного миокарда в зоне ИМ в значительной мере предупреждает структурно-геометрическую перестройку ЛЖ, в то время как его отсутствие сопровождается дилатацией и постинфарктным ремоделированием. Поэтому оценка жизнеспособности диссинергичного миокарда имеет большое клиническое значение.

В некоторых случаях определение жизнеспособности миокарда необходимо и у пациентов с хроническими формами ИБС [5]. Это касается больных с выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ менее 35%) и симптомами застойной ХСН, так как у большинства из них выбор лечебной тактики проводится между медикаментозной терапией и реваскуляризационными процедурами. Сложность проведения операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) и коронарной ангиопластики у таких больных связана с повышенной периоперационной летальностью, однако у пациентов с выявленным жизнеспособным миокардом восстановление сократительной функции ЛЖ, уменьшение ФК ХСН и улучшение качества жизни оправдывает проведение реваскуляризации.

До недавнего времени способность к восстановлению сократимости гибернирующего миокарда у больных ИБС можно было оценить только после проведения коронарной ангиопластики или АКШ. Однако с введением в клиническую практику методов, позволяющих проспективно исследовать обратимую дисфункцию, перфузию и метаболизм миокарда, стало возможным более адекватно отбирать больных на хирургическое лечение и влиять на их выживаемость. Сегодня для оценки жизнеспособности миокарда наиболее часто используются фармакологическая стресс-ЭхоКГ, позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная томография – технологии, позволяющие получать перфузионные скintiграфические изображения [23, 55]. Иногда с этой целью применяют МРТ и контрастную ЭхоКГ [18].

При проведении фармакологической стресс-ЭхоКГ, как правило, используется селективный β_1 -агонист – добутамин. При стресс-ЭхоКГ с добутамином критерием жизнеспособности миокарда считают появление двухфазной реакции сократимости миокарда в зоне формирующегося рубца в виде ее повышения на один балл и более и прирост систолического утолщения >3 мм на малых (5–10 мкг/кг/мин) дозах добутамина с последующим ухудшением на высоких (20–40 мкг/кг/мин) дозах [7]. Постоянное повышение сократимости на протяжении всей фармакологической пробы

характеризует наличие значительной массы жизнеспособного миокарда [55].

К высокочувствительным неинвазивным методам диагностики жизнеспособности сердечной мышцы относится и перфузионная скintiграфия миокарда с использованием изотопа таллия ^{201}Tl [23]. Дефекты перфузии, возникающие при стрессе, но частично или полностью исчезающие в покое, указывают на наличие ишемизированного, но жизнеспособного миокарда.

Наиболее точную количественную информацию о региональной перфузии и метаболизме миокарда позволяет получить позитронно-эмиссионная томография, но, к сожалению, этот метод не является широко доступным [14]. Перфузия сердечной мышцы может быть оценена с помощью изотопов ^{13}N аммония, ^{15}O - H_2O , ^{38}K или ^{82}Rb . Окислительный метаболизм обычно исследуется при применении ^{11}C ацетата, а утилизация глюкозы – при использовании ^{18}F флюороредоксиглюкозы. При этом несоответствие перфузии и метаболизма миокарда является наиболее точным критерием его жизнеспособности [23].

Отдельно следует остановиться на клиническом значении некоторых лабораторных параметров, определяемых, скорее, с прогностической, чем с диагностической целью. Учитывая определенную роль воспаления в генезе как ИБС, так и ХСН, оценка содержания С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови при данной патологии все чаще используется в клинической практике [30, 51]. Показано, что в отличие от неишемической при ишемической ХСН высокий уровень этого белка является мощным предиктором неблагоприятного прогноза. Так, в исследовании N. Lamblin [51] концентрация СРП >3 мг/л у пациентов с ишемической ХСН повышала риск смерти от кардиоваскулярных причин в ближайшие 3 года более чем в 2 раза (отношение рисков 2,17; $p < 0,001$). В то же время у больных с ХСН иной этиологии такой зависимости не наблюдалось. Подобная особенность может объясняться тем, что СРП способствует развитию и прогрессированию атеротромбоза коронарных артерий за счет активации эндотелина, интерлейкинов, фактора, ингибирующего активатор плазминогена, повышения экспрессии молекул адгезии и подавления выработки простаглицина [30].

Отрицательной прогностической ценностью обладает и высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) – гормона, который вырабатывается кардиомиоцитами желудочков и регулирует водно-солевой гомеостаз и объем циркулирующей крови. Показано [11], что определение

уровня МНУП в плазме крови пациентов с ХСН ишемического генеза позволяет оценить тяжесть заболевания и прогнозировать его дальнейшее течение. В настоящее время полностью доказана взаимосвязь между тяжестью сердечной дисфункции и уровнем МНУП в плазме крови, что позволило рекомендовать определение его концентрации в качестве лабораторного теста ХСН [14, 18]. Оценку уровня МНУП можно использовать для выявления больных со скрытой систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, оценки степени ее выраженности и долгосрочного прогноза, определения показаний к терапии ХСН и анализа ее эффективности. Необходимо отметить, что снижение концентрации этого гормона ниже 100 пг/мл коррелирует с функциональным улучшением у пациентов с ХСН и тенденцией к уменьшению частоты неблагоприятных исходов, в том числе и смерти [44]. В условиях сохраненной систолической функции ЛЖ определение уровня МНУП в первые дни от начала острого коронарного синдрома позволяет прогнозировать его исход. Так, в исследовании J. de Lemos et al. [31] исходный уровень этого гормона коррелировал с риском возникновения смерти, развития ХСН и ИМ как через 30 дней, так и через 10 месяцев после острого коронарного синдрома. Имеются данные, что МНУП является более информативным прогностическим критерием выживаемости больных с ИМ по сравнению с ФВ ЛЖ [59].

Лечение

Целью лечения пациентов с ишемической ХСН является уменьшение количества или устранение эпизодов декомпенсации и ишемии миокарда, в том числе безболевой, предупреждение жизнеопасных аритмий, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости [14]. Для этого в первую очередь следует провести коррекцию модифицируемых факторов риска прогрессирования ИБС и ХСН, повысить приверженность больных к лечению, активнее использовать немедикаментозные методы [9].

Медикаментозная терапия пациентов с ХСН ишемической этиологии включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, статины и антиагреганты. К дополнительным препаратам, используемым в определенных клинических ситуациях и не имеющим доказанного положительного влияния на прогноз, относят нитраты, блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические препараты (III класса) и негликозидные инотропные стимуляторы [18]. С целью

коррекции метаболических нарушений, связанных с ишемией, может быть применен оригинальный триметазидин MR.

Положительные свойства ингибиторов АПФ при лечении ишемической ХСН подтверждены результатами многих крупных многоцентровых исследований (SAVE, TRACE, AIRE и др.) [49, 75], которые показали уменьшение прогрессирования дилатации и гипертрофии ЛЖ, замедление процессов его ремоделирования, улучшение качества жизни пациентов и увеличение их выживаемости. Препараты этого класса предупреждают развитие миокардиального фиброза, уменьшают выраженность оксидативного стресса, тормозят процессы локального воспаления в атеросклеротических бляшках и миокарде, улучшают функцию эндотелия коронарных сосудов, что положительно влияет на функциональное состояние сердечной мышцы. Таким образом, ингибиторы АПФ показаны всем пациентам с ХСН при отсутствии индивидуальных противопоказаний.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в настоящее время используются не только в качестве альтернативы ингибиторам АПФ при непереносимости последних, но и вместе с ними для более полной блокады РААС у пациентов с клинически выраженной декомпенсацией ХСН [14, 18].

С помощью β -адреноблокаторов достигается не только устранение негативных последствий симпатикотонии, но и блокада других нейрогуморальных систем, в частности РААС, влияющих на прогрессирование ХСН [9, 18]. Препараты этой группы эффективно замедляют частоту сердечных сокращений, уменьшают выраженность гипертрофии и дисфункции ЛЖ, частоту ишемии миокарда, в том числе безболевой, и снижают риск развития жизнеопасных аритмий. Использование β -адреноблокаторов в лечении больных с ишемической ХСН приводит к уменьшению потребления миокардом кислорода и перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, что приводит к улучшению диастолического расслабления миокарда и возрастанию функционального резерва. Важно отметить, что β -адреноблокаторы эффективны в достижении так называемой миокардиальной разгрузки: под их влиянием происходит нормализация соотношения доставки/потребление кислорода в кардиомиоцитах, и часть из них, находящаяся в состоянии гибернации, оживает и включается в процесс сокращения. Именно после длительной терапии β -адреноблокаторами происходит рост сердечного выброса за счет расширения зоны сокращающихся кардиомиоцитов [75]. Среди препаратов этой группы у пациентов

с ХСН ишемического генеза наиболее исследованным является карведилол, который наряду с β_1 - и β_2 -блокирующими свойствами обладает дополнительными антиоксидантным, антипролиферативным и вазодилатирующим эффектами. Он способен ограничивать зону некроза и ремоделирования миокарда, уменьшать частоту ишемических аритмий и снижать сердечно-сосудистую смертность [27, 74].

По данным исследований RALES и EPHEsus [35, 61], применение антагонистов альдостерона (спиронолактона или эплеренона) позволяет не только предупредить негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему избыточной активации РААС, уменьшить выраженность процессов фиброобразования и постинфарктного ремоделирования ЛЖ, предупредить развитие и прогрессирование его систолической и диастолической дисфункций, но и отчетливо улучшить прогноз у данной категории пациентов. В связи с этим препараты указанной группы являются неотъемлемой частью терапии больных с ХСН ишемической этиологии [4].

Показанием для использования диуретиков у данной категории больных является наличие признаков задержки жидкости. Сердечные гликозиды применяют, как правило, при систолической дисфункции ЛЖ или сопутствующей фибрилляции предсердий [9, 18].

Статины, как известно [46], являются не только мощными липидоснижающими препаратами, но и имеют многочисленные плейотропные эффекты. Они обладают противовоспалительным, антиоксидантным, противоритмическим эффектами, способствуют улучшению функции эндотелия сосудов, обратному развитию гипертрофии ЛЖ и предупреждают его ремоделирование, а также подавляют избыточную активацию симпато-адреналовой и РААС. Наиболее убедительные результаты, демонстрирующие положительное влияние этих препаратов на прогноз у пациентов с ХСН ишемической этиологии, представлены в недавнем метаанализе 11 ретроспективных и 2 проспективных исследований [63]. В целом применение статинов у данной категории пациентов снижало смертность на 26% (относительный риск (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68-0,8; $p < 0,05$).

Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота и тенопиридин) являются обязательным компонентом лечения пациентов с ИБС. Отмечается существенное положительное влияние этих препаратов на прогноз как при острых, так и при хронических формах ИБС [14].

Учитывая важнейшую роль метаболического ремоделирования миокарда в развитии и прогрессировании ХСН при ИБС актуальным направлением терапии пациентов с этой патологией является применение препаратов, доказанно уменьшающих ишемическое повреждение в кардиомиоцитах путем коррекции метаболизма [18]. Речь идет о триметазидине, который тормозит окисление СЖК в митохондриях [8], обеспечивает поддержание внутриклеточного уровня АТФ, предупреждает ацидоз и перегрузку кардиоцитов ионами кальция. Подобное «субстратное переключение» — блокирование захвата и окисления СЖК, позволяет осуществлять более полноценную аэробную утилизацию глюкозы в условиях ишемии.

Клиническая эффективность у различных групп пациентов с ИБС, в том числе с БИМ, ХСН, продемонстрирована в ряде контролируемых исследований [8, 65], проведенных с оригинальным триметазидином Предуктал® компании «Сервье».

В исследовании ПРИМА [8] оценивали эффективность и безопасность оригинального триметазидина MR в дозе 35 мг 2 раза в сутки в сочетании с общепринятой стандартной терапией у больных ХСН ишемического генеза. К моменту окончания исследования в группе больных, получавших оригинальный триметазидин MR, по сравнению с контрольной группой отмечена статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей. Кроме того, у больных с ишемической кардиомиопатией и ХСН добавление оригинального триметазидина MR в дозе 70 мг/сут к обычной терапии также статистически достоверно приводит к уменьшению числа приступов стенокардии, потребности в нитратах, повышению ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля (стандартная терапия+плацебо) [8]. Оригинальный триметазидин MR улучшает сегментарную и общую систолическую функцию ЛЖ и повышает ФВ за счет восстановления функции сегментов с обратимой асинергией, уменьшает размеры зоны оглушенного и спящего миокарда и благоприятно влияет на функцию эндотелия.

Анализ эффективности длительного приема оригинального триметазидина на смертность и частоту госпитализаций пациентов с коронарогенной ХСН показал уменьшение кумулятивного показателя частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций у больных с коронарогенной ХСН за 6-месячный период приема оригинального триметазидина в сравнении с приемом плацебо (С. Vitale et al., 2004). Двухлетнее наблюдение

Е. Kady и соавт. (2005) подтвердило высоко достоверную разницу между количеством выживших пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ в группе «стандартная терапия + оригинальный триметазидин» (92%) по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию (62%). Практический интерес представляют выводы, сделанные Р. Di Napoli с соавт. (2007), относительно приема оригинального триметазидина в дополнение к стандартной терапии в течение 4 лет, что сопровождалось достоверным снижением числа смертельных исходов на 56% и значительным снижением случаев госпитализаций пациентов в связи с усугублением СН (на 47%) в сравнении с пациентами, принимавшими только стандартное лечение (диуретик, ингибитор АПФ, β -блокатор).

Показано, что при ИКМП добавление оригинального триметазидина к стандартной антиишемической терапии способствует уменьшению количества эпизодов ишемии, потребности в приеме нитропрепаратов, улучшению сократительной способности миокарда ЛЖ и предупреждению его ремоделирования, возрастанию толерантности к физической нагрузке [12, 32].

Вероятно, действие триметазидина не ограничивается только влиянием на утилизацию СЖК. Есть данные [24, 57], что он обладает противовоспалительным, антиоксидантным, липидокорректирующим свойствами, способен предотвращать развитие и уменьшать выраженность инсулинорезистентности, а также улучшать функцию эндотелия коронарных сосудов. Однако механизмы реализации указанных эффектов триметазидина пока не ясны и требуют дальнейшего изучения.

В исследовании GISSI-HF [39] было показано, что длительное назначение этиловых эфиров омега-3-ненасыщенных жирных кислот в дозе 1 г в сутки было эффективным в снижении как общей смертности, так и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами у больных с II-IV ФК ХСН. Их положительный эффект исследователи связывают преимущественно с его антиаритмическими свойствами [54]. Безопасность препаратов этой группы была подтверждена в составе стандартной терапии коронарогенной ХСН [39].

Активаторы калиевых каналов в последние годы становятся объектом всестороннего изучения в связи с их способностью активировать процессы ишемического preconditionирования, уменьшать частоту и выраженность БИМ [3]. Включение этой группы препаратов в терапию больных с ХСН ишемического генеза способствует улучшению ее

клинического течения и прогноза [13]. В этой связи заслуживают внимания результаты исследования IONA (Impact of Nicorandil in Angina), посвященные никорандилу – препарату, сочетающему в себе свойства донатора NO и активатора K^+ -каналов. В этом исследовании приняли участие 5126 пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском неблагоприятных исходов. Никорандил на 17% снизил риск развития ИМ, на 21% – частоты острых коронарных синдромов без развития ИМ и на 14% – общего количества сердечно-сосудистых осложнений.

Известно, что в развитии preconditionирования играют роль не только активаторы митохондриальных каналов, но и активаторы сарколеммальных калиевых каналов. К таким средствам, влияющим на пуриновые мессенджерные системы миокардиоцитов, относится аденозин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) тринатриевая соль [13].

Таким образом, активаторы калиевых каналов представляют класс средств, механизм действия которых связан со стимуляцией адаптивных процессов в клетке, способствующих защите от повреждения. Основываясь на указанных доказательствах эффективности никорандила у больных со стабильной стенокардией, класс активаторов калиевых каналов был включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией (2006) в качестве препаратов симптоматической терапии [21, 38].

По мнению некоторых исследователей [70], рациональным дополнением к стандартной терапии пациентов с ИКМП может служить пентоксифиллин. Наряду с антиагрегантным действием он обладает определенными противовоспалительными и антиапоптозными свойствами. При его применении отмечено снижение концентрации СРП, МНУП, TNF α и некоторых маркеров апоптоза кардиомиоцитов, а также улучшение сократительной функции ЛЖ и клинического статуса пациентов. Однако эффективность этого препарата в лечении больных ХСН ишемического генеза подтверждается не во всех работах [22], что пока не позволяет рекомендовать его к применению у таких пациентов.

Согласно результатам недавних исследований [66] использование силденафила может улучшить сократительную функцию миокарда и выживаемость у животных с ИКМП за счет подавления апоптоза кардиомиоцитов и улучшения функции эндотелия коронарных сосудов. Но эти данные

также требуют подтверждения в клинических исследованиях.

Среди хирургических методов лечения ХСН ишемического генеза используют АКШ и стентирование коронарных артерий, реконструкцию ЛЖ, имплантацию искусственных водителей ритма с целью устранения брадиаритмий или ресинхронизации, кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти, а также трансплантацию сердца или имплантацию искусственных желудочков сердца [14].

Из перечисленных хирургических методов особого внимания заслуживают реваскуляризационные и реконструктивные операции. В клинических исследованиях показано [26], что как при острых, так и при хронических формах ИБС успешная и современная реваскуляризация сердечной мышцы приводит к значительному улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ и снижению смертности пациентов.

Основной целью реконструктивных операций, помимо удаления рубцовых зон, является восстановление нарушенной геометрии сердца. Показано [78], что геометрическая реконструкция ЛЖ у пациентов с ИКМП приводит к улучшению гемодинамических показателей и отдаленного прогноза. По некоторым данным, при сочетанном проведении реконструктивных и реваскуляризационных процедур наблюдается существенное улучшение прогноза для жизни пациентов по сравнению с использованием только реваскуляризации. Так, O. Dzembali et al. [34] изучили ближайшие и отдаленные результаты этих хирургических вмешательств, проведенных в 2000–2003 гг. у 285 пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ 30–40%). Анализ показал, что в группе больных, которым процедура АКШ проводилась вместе с геометрической реконструкцией ЛЖ, наблюдалось значимое ($p < 0,05$) уменьшение операционной летальности (с 8,5 до 4,5%), ФК ХСН (с 2,03 до 1,7), а также увеличение семилетней выживаемости (с 74,3 до 84,2%).

Вместе с тем в завершившемся недавно более масштабном (около 1000 пациентов) исследовании STICH было показано, что коррекция анатомических характеристик ЛЖ в дополнение к АКШ не сопровождается улучшением прогноза пациентов с ИКМП. Согласно результатам этого исследования рутинное использование хирургической реконструкции ЛЖ в дополнение к АКШ не является оправданным.

Накапливается все больше сведений об эффективности аллогенной трансплантации стволовых

клеток костного мозга и скелетных миобластов в лечении пациентов с ИКМП. Показано [40, 72], что регенерационная терапия эффективно уменьшает зону некроза миокарда, препятствует его ремоделированию, а при хронических формах ИБС приводит к существенному улучшению функционального состояния ЛЖ, качества жизни пациентов, снижению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и смертности. Однако пока эти данные базируются преимущественно на результатах экспериментальных и небольших клинических исследований и требуют дальнейшего подтверждения.

Таким образом, проблема ХСН, обусловленной ИБС, весьма актуальна, и в ее решении в последние годы появились интересные и обнадеживающие направления.

Литература

1. Абдуллаев Р.Я. Эхокардиографічна діагностика ішемічної кардіоміопатії // Укр. радіол. журн. – 2001. – № 1. – С. 50–54.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5. – С. 4–7.
3. Андрієвська С.А., Бондаренко Н.В.; Козловський В.А. Ефективність комбінованого активатора калієвих каналів при епізодах безболівової ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС // Ліки України – 2008. – № 9 (125–126). – С. 79–81.
4. Багрий А.Э., Лукашенко Л.В., Яковенко В.Г. Селективный антагонист альдостерона Инспра (эплеренон) в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1. – С. 34–39.
5. Беленков Ю.Н., Саидова М.А. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 6–13.
6. Бугаенко В.В. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов и ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и без стенокардии в зависимости от числа пораженных венечных артерий // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 6. – С. 94–98.
7. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Ющук Е.Н. и соавт. Гибрирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 4. – С. 56–61.
8. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. и соавт. Исследование PRIMA: триметазидин в лечении пациентов со стабильной стенокардией после инфаркта миокарда // Кардиология. – 2008. – № 48. – С. 10–13.
9. Ватутин Н.Т. Кардиология. – Донецк: Каштан, 2008. – 446 с.
10. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Долженко Е.В. и соавт. Безболевого ишемия миокарда // Укр. кардиолог. журн. – 2007. – № 3. – С. 97–102.
11. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Склянная Е.В. и соавт. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль // Укр. кардиолог. журн. – 2005. – № 5. – С. 115–121.
12. Воронков Л.Г. Есть ли перспективы у так называемой метаболической терапии при хронической коронарогенной дисфункции левого желудочка? Взгляд сквозь призму доказательной медицины // Укр. кардиолог. журн. – 2009. – дод. 1. – С. 165–170.
13. Козловський В.А. Активатори прекодиціонування міокарда – нові можливості лікування ІБС? // Міжнародний вісник медицини – 2008. – № 3–4. – С. 278–280.
14. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.) // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4. – С. 276–297.

15. Ратманова А.С. Прекодиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // *Medicine Review*. – 2008. – №3. – С. 27-37.
16. Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и соавт. // *Сердечная недостаточность*. – 2001. – № 2. – С. 56-64.
17. Серкова В.К. Метаболическая кардиоципротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот // *Рациональная фармакотерапия* – 2008. – № 1. – С. 34-39.
18. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. <http://www.acc.org/qualityand-science/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>
19. Aghasadeghi K., Aslani A. Differentiation of ischemic and dilated cardiomyopathy on electrocardiograms // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2008. – Vol. 16. – P. 103-106.
20. Al-Dokhi L.M. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders // *Saudi Med. J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1123-1132.
21. Arques S., Ambrosi P., Gelisse R. et al. Prevalence of angiographic coronary artery disease in patients hospitalized for acute diastolic heart failure without clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia on admission // *Amer. J. Cardiology*. – 2004. – Vol. 94. – P. 133-135.
22. Bahrman P., Hengst U.M., Richartz B.M. et al. Pentoxifylline in ischemic, hypertensive and idiopathic-dilated cardiomyopathy: effects on left-ventricular function, inflammatory cytokines and symptoms // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 195-201.
23. Baldua S., Rana M., Canty J.M. et al. Comparison of thallium deposition with segmental perfusion in pigs with chronic hibernating myocardium // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. H2522-H2529.
24. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L. et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1102-1108.
25. Burch G.E., Ciles T.D. Ischemic cardiomyopathy // *Amer. Heart J.* – 1970. – Vol. 79. – P. 291-296.
26. Carluccio E., Biagioli P., Alunni G. et al. Effect of revascularizing viable myocardium on left ventricular diastolic function in patients with ischaemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1501-1509.
27. Cleland J.G., Coletta A.P., Torabi A. et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 802-805.
28. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 442-463.
29. Cohn P.F., Fox K.M. Silent myocardial ischemia // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1263-1277.
30. Cushman M., Arnold A.M., Psaty B.M. et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary artery disease in older men and women // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 25-31.
31. De Lemos J., Morrow D., Bentley J. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014-1021.
32. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – P. 161-165.
33. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol. 12. – P. 181-188.
34. Dzemali O., Risteski P., Bakhtiar F. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 663-668.
35. Faggiano P., Cacciatore G., Gorini M. et al. Use of aldosterone receptor blockers in chronic heart failure before the results of RALES Study // *Eur. J. Heart Fail.* – 2000. – Vol. 2. – P. 22-26.
36. Felker G.M., Shaw L.K., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 210-218.
37. Frangogiannis N.G., Shimoni S., Chang S.M. et al. Evidence for an active inflammatory process in the hibernating human myocardium // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160. – P. 1425-1433.
38. Fusterman L.G., Lemberg L. The Framingham Heart Study: a pivotal legacy of the last millennium // *Am. J. Crit. Care*. – 2000. – Vol. 9. – P. 147 – 151.
39. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
40. Hagege A.A., Marolleau J.-P., Vilquin J.-T. et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. I-108 – I-113.
41. Han S.H., Sakuma I., Shin E.K. et al. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 52. – P. 126-140.
42. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2164-2171.
43. Heyndrickx G.R., Millard R.W., McRitchie R.J. et al. Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary occlusion in conscious dogs // *J. Clin. Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 978-985.
44. Ishii J., Cui W., Kitagawa F. et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 2020-2026.
45. Jankowska E.A., Ponikowski P., Piepoli M.F. et al. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70. – P. 434-445.
46. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. CORONA Group Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2248-2261.
47. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2981-2989.
48. Kloner R.A., Shook T., Antman E.M. et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1042-1045.
49. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1670 – 1676.
50. Kumar S., Hall R.J., Mani A.R. et al. Myocardial stunning is associated with impaired calcium uptake by sarcoplasmic reticulum // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – Vol. 387. – P. 77-82.
51. Lamblin N., Mouquet F., Hennache B. et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk-stratification in patients with stable congestive heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2245-2250.
52. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine oxidase and extracellular superoxide dismutase // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 3073-3078.
53. Lange R., Ingwall J.S., Hale S.L. et al. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts // *Basic Res. Cardiol.* – 1984. – Vol. 79. – P. 469-478.
54. Leaf A., Albert C.M., Josephson M., et al., for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-68.
55. McLean D.S., Anadiotis A.V., Lerakis S. Role of echocardiography in the assessment of myocardial viability // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 337. – P. 349-354.
56. Mellin V., Isabelle M., Oudot A. et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1544-1550.
57. Monti L.D., Setola E., Fragasso G. et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 290. – P. E54-E59.
58. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124-1136.

59. Omland T., Persson A., Neg L. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913-2916.
60. Penna C., Mancardi D., Raimondo S. et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart // *J. Cell. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 12. – P. 435-458.
61. Pitt B., Bakris G., Ruilope L.M. et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1643 – 1650.
62. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am. Heart J.* – 1989. – Vol. 117. – P. 211-221.
63. Ramasubbu K., Estep J., White D.L. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 415-426.
64. Richardson P. et al. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93 (5): 841-2. Rosano G.M., Fini M., Caminiti G. et al. Cardiac metabolism in myocardial ischemia // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14. – P. 2551-2562.
65. Ruzyllo W., Szwed H., Sadowski Z. et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20. – P. 1447-1454.
66. Salloum F.N., Abbate A., Das A. et al. Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. H1398-H1406.
67. Sawyer D.B., Localzo J. Myocardial hibernation. Restorative or preterminal sleep? // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1517-1519.36.
68. Severino A., Campioni M., Straino S. Identification of protein disulfide isomerase as a cardiomyocyte survival factor in ischemic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1029-1037.
69. Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L. et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 87. – P. 252-265.
70. Sliwa K., Woodiwiss A., Kone V.N. et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 750-755.
71. Sun K.T., Czernin J., Krivokapich J. et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism, and wall motion in normal and dysfunctional myocardium // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 3146-3154.
72. Sutton M.J., John S., Norman S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2981-2986.
73. Theodore C., Kereiakes D.J., Bartone C. et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1820-1827.
74. Udelson J.E., Pressler S.J., Sackner-Bernstein J. et al. Adherence with once daily versus twice daily carvedilol in patients with heart failure: the compliance and quality of life study comparing once-daily controlled-release carvedilol CR and twice-daily immediate-release carvedilol IR in patients with heart failure // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15. – P. 385-393.
75. Vantrimpont P., Rouleau J.L., Wun C.C. et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study // *Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 229 – 236.
76. Veltman C.E., Osama I.I., Marcel L. et al. Four-year follow-up of treatment with intramyocardial skeletal myoblasts injection in patients with ischaemic cardiomyopathy // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1386-1396.
77. Von Eynatten M., Hamann A., Twardella D. et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52. – P. 853-859.
78. Yu J., Christman K.L., Chin E. Restoration of left ventricular geometry and improvement of left ventricular function in a rodent model of chronic ischemic cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 137. – P. 180-187.
79. Yu-Ming K., Zhi-Hua Z., Xue B. et al. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. H227-H236.
80. Zhong L., Yi S., Si-Yong Y. et al. Left ventricular regional wall curvedness and wall stress in patients with ischemic dilated cardiomyopathy *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. H573-H584. ■