

Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста

В.Ю. Лишневецкая

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины

Резюме. В статье освещены особенности течения и терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. Показано, какие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента имеют преимущества с учетом особенностей функционирования органов и систем у пожилых. Освещены вопросы рационального применения блокаторов β -адренорецепторов у лиц пожилого возраста в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пациенты пожилого возраста, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы β -адренорецепторов.

Старческие морщины — это красивейшие письма жизни, по которым дети учатся читать свои мечты.

Марк Леви

Далеко не каждая медицинская проблема заслуживает рассмотрения в специальном гериатрическом формате. Большинство «пожилых» болезней отличается от «зрелых» или «молодых» только яркостью клинических проявлений, дозой назначаемых препаратов и потенциальной излечимостью.

Наряду с этим есть ряд значимых клинических состояний, при которых возрастные изменения являются важным звеном патогенеза, определяющим как особенности диагностики, так и выбор тактики лечения больных. И хотя отдельной «гериатрической» классификации для этих заболеваний не предусмотрено, предполагается осведомленность врачей о возрастных особенностях структуры и функции органов и систем организма, позволяющих избрать правильную стратегию ведения пациента.

Одним из таких заболеваний является сердечная недостаточность — синдром, при котором нарушение функционального состояния миокарда обуславливает неспособность сердечной мышцы поддерживать на адекватном уровне метаболизм организма.

Следует начать с того, что сердечная недостаточность является гериатрической проблемой не только с точки зрения распространенности вследствие «дожития», хотя частота ее в старшей группе несомненно выше, чем у людей среднего возраста (6–15% при среднепопуляционном значении 1,5–2%), но и в связи с высокой частотой возникновения именно в пожилом возрасте: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ежегодно развивается у 1% лиц в возрасте старше 60 лет и примерно у 10% лиц старше 75 лет (Mosterd A. et al., 2001; Levy D. et al., 2002;

Mosterd A., Hoes A.W., 2007). По данным популяционных исследований, в развитых странах мира средний возраст пациентов с ХСН колеблется от 70 до 75 лет (Voppeux L. et al., 1994; Chen Y.T. et al., 1999; Гуревич М.А., 2008).

Несомненно, столь «солидный возраст» сердечной недостаточности отчасти можно считать успехом современной профилактической медицины, увеличившей продолжительность жизни населения, и в том числе пациентов с кардиологическим анамнезом. Однако этот успех вряд ли добавляет оптимизма, учитывая, что распространенность сердечной недостаточности приобретает характер пандемии, и в ее патогенезе все большее значение приобретают возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, существенно затрудняющие лечение пациентов и уменьшающие продолжительность их жизни (Воронков Л.Г. и соавт., 2003).

Что же происходит с миокардом при старении?

Во-первых, изменение структурно-функциональных характеристик миокарда имеет морфологическую основу, связанную с накоплением амилоида и липофуцина в кардиомиоцитах, склерозом и атрофией миокарда, нарастанием процессов атеросклероза не только магистральных артерий, но и артериосклероза, гиалиноза мелких и мельчайших артерий, артериол. Изменения коллагеновой ткани приводят к увеличению пассивной жесткости сердца, то есть снижению податливости (утолщение стенок левого желудочка). Часто отмечается очаговый фиброз, изменения ткани клапанов: их кальцификация способствует гемодинамическим нарушениям (Chen Y.T. et al., 1999).

Уменьшается число пейсмекерных клеток, усиливаются фиброз и микрокальцификация элементов проводящей системы. Снижается реактивность барорецепторов, уменьшается количество β -адренорецепторов, однако их чувствительность к токсическому влиянию катехоламинов повышается,

что обуславливает высокий риск развития стресс-ишемии и опасных для жизни нарушений ритма. Фиброз и ремоделирование сосудов приводят к повышению общего периферического сопротивления сосудов, что создает дополнительную нагрузку на миокард (Преображенский Д.В. и соавт., 2005; Лишневецкая В.Ю. та співавт., 2008).

Безусловно, также как и в более молодом возрасте, основной причиной развития сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия. Однако есть целый ряд заболеваний и синдромов, которые протекают с клиническими симптомами и признаками застойной ХСН, главным образом у лиц пожилого и старческого возраста. К таким заболеваниям относятся, например, тахисистолическая форма мерцательной аритмии, хроническая анемия умеренной или тяжелой степени и гипертиреоз (в том числе недиагностированный) и др. (Рябенко Д.В., 2001; Мазур Н.А., 2003; Лишневецкая В.Ю., 2005). Хроническая почечная недостаточность (ХПН) (в том числе недиагностированная) является причиной ХСН или усугубляет ее течение чаще у лиц пожилого возраста, чем у больных молодого и среднего возраста (Коркушко О.В. и соавт., 1998).

Кроме того, у пациентов пожилого и старческого возраста нередко имеется несколько этиологических факторов, приводящих к развитию ХСН. Например, наличие в анамнезе инфаркта миокарда и сопутствующего хронического obstructивного бронхита и/или артериальной гипертензии. Именно больным старших возрастных категорий свойственна полиморбидность, а сердечная недостаточность у этого контингента носит многофакторный характер (Коркушко О.В. и соавт., 1988; 1994).

Значительную сложность представляет также диагностика сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста.

Если у лиц среднего возраста клинические признаки сердечной недостаточности довольно типичны и очевидны, для людей пожилого возраста характерно, с одной стороны, малосимптомное течение заболевания, а с другой — выраженная полиморфность клинических проявлений, в которой, зачастую, всю «ответственность» за клиническую картину дестабилизации состояния на себя берет наиболее страдающий орган — почки, легкие, мозг. В результате этого клиническими признаками прогрессирующей сердечной недостаточности у людей пожилого возраста может быть нарастание симптомов ХГН, усиление кашля, вплоть до признаков бронхообструкции, церебральная ишемическая симптоматика: повышенная («беспричинная») утомляемость, снижение физической и умственной работоспособности, головокружение, шум в ушах, нарушение сна, возбуждение, сменяющееся длительной депрессией (Рябенко Д.В., 2001).

В то же время «типичные» признаки сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста могут быть не связаны с проявлением заболевания. Так, периферические отеки у лиц старческого возраста могут быть связаны с повышенной гидрофильностью тканей, снижением коллоидно-осмотического давления крови, замедлением кровотока, уменьшением фильтрационной способности почек, варикозным расширением вен, адинамией, хроническими болезнями почек, печени и др.

Поэтому подтвердить предположение о наличии ХСН и выявить возможные причинные факторы можно только с помощью инструментально-лабораторных методов диагностики, и в первую очередь — на основании результатов эхокардиографии. Следует отметить, что инструментальная диагностика сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста также имеет свои особенности. Наличие выраженных морфологических изменений миокарда обуславливает высокую частоту выявления признаков диастолической дисфункции миокарда у пациентов старшей возрастной категории. Нередким эхокардиографическим выявлением у этой категории пациентов являются «склеротические» аортальные стенозы. Безусловно, эти особенности необходимо учитывать при определении тактики ведения больного.

Начинать лечение пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью необходимо с коррекции водно-солевого режима, режима физических тренировок и образа жизни.

На сегодняшний день рекомендации по диете больных ХСН носят весьма конкретный характер. Основные позиции заключаются в следующем:

1. При ХСН рекомендуется ограничение приема поваренной соли, причем тем большее, чем выраженнее симптомы болезни и застойные явления:

I функциональный класс (ФК) — не употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl в сутки);

II ФК — плюс не досаливать пищу (до 1,5 г NaCl в сутки);

III ФК — плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли (<1,0 г NaCl в сутки).

2. Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем внутривенного введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сут (минимум приема жидкости — 1,5 л/сут).

3. Пища должна быть калорийной, легко усваиваться, с достаточным содержанием витаминов, белка (Стародубцев А.К. и соавт., 2004; Tendera M., 2005).

Важную роль в оценке состояния пациентов с сердечной недостаточностью продолжает играть динамический контроль и самоконтроль массы тела. Увеличение массы тела >1 кг за 1–3 дня, скорее всего, свидетельствует о задержке жидкости в организме и риске развития декомпенсации!

Очень важное значение для пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью имеет контроль трофологического статуса. Необходимо различать следующие патологические состояния у пациента с ХСН: ожирение, избыточную массу тела, нормальную массу тела, кахексию. Наличие ожирения или избыточной массы тела ухудшает прогноз больного с ХСН, и во всех случаях индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² требует специальных мер и ограничения калорийности питания.

Патологическую потерю массы тела (явные или субклинические признаки) выявляют у 50% больных с ХСН. Прогрессивное уменьшение массы тела, обусловленное потерей как жировой ткани, так и мышечной массы, называется сердечной кахексией. Клиницист верифицирует патологическую потерю массы тела во всех случаях:

- документированной непреднамеренной потери массы тела на ≥5 кг или на >7,5% от исходной (масса тела без отеков, то есть масса тела пациента в компенсированном состоянии) массы тела за 6 мес;
- при исходном ИМТ <19 кг/м².

Развитие кахексии, как правило, свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем (прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой), задействованных в прогрессировании декомпенсации и неадекватном росте активности цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли-α). В лечении таких больных необходимым является сочетание медикаментозной коррекции нейрогормональных расстройств (степень доказательности А), блокады цитокинов (степень доказательности С) и нутритивной поддержки (степень доказательности С) (Hunt S.A., 2005; Jaarsma T., van Veldhuisen D.J., 2008).

Физическая реабилитация рекомендуется всем пациентам с ХСН I–IV ФК, единственным требованием можно считать стабильное течение ХСН, когда нет необходимости в экстренном приеме мочегонных и внутривенном введении вазодилаторов и положительных инотропных средств.

Основным для выбора режима нагрузок является определение исходной толерантности к нагрузке при помощи 6-минутного теста: если по данным теста пациент проходит 100–150 м, для него показаны дыхательные упражнения и упражнения сидя. При результате теста 150–300 м пациенту рекомендован режим малых нагрузок (до 10 км/нед). Результат теста 300–600 м позволяет рекомендовать уровень нагрузок до 20 км/нед (Jaarsma T., van Veldhuisen D.J., 2008).

Несмотря на то что подходы к лечению больных пожилого возраста с ХСН не отличаются от рекомендаций для лечения пациентов среднего возраста, при назначении медикаментозной терапии пожилым необходимо учитывать возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, связанные с возрастными особенностями функционирования органов и систем.

При назначении лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте следует учитывать следующее:

- несколько снижается и замедляется абсорбция лекарственных средств;
- общий объем воды в организме пациентов пожилого возраста меньше, при введении водорастворимого препарата его концентрация повышается, при использовании жирорастворимого препарата — снижается;
- повышенная биодоступность обусловлена снижением метаболизма при первом пассаже;
- функция почек с возрастом ухудшается, что приводит к уменьшению элиминации лекарственных средств (особенно препаратов с низким терапевтическим индексом, дигоксина и др.);
- выраженность и продолжительность действия лекарств зависят не только от фармакокинетических изменений, но и от того, как оно модифицируется;
- тяжелые побочные реакции у лиц пожилого возраста чаще возникают при применении следующих пяти групп лекарств: сердечные гликозиды, диуретики, гипотензивные средства, антиаритмики, антикоагулянты;
- возможны дегидратация, психические расстройства, гипонатриемия, гипокалемия, церебральные и тромботические осложнения, ортостатическая гипотензия.

Необходимо иметь в виду также частое наличие сопутствующей патологии, требующей специфического лечения, и высокий риск развития побочных реакций при медикаментозном лечении. Наконец, именно у пациентов пожилого возраста с ХСН следует учитывать снижение приверженности к лечению (комплаентности), нередко за счет снижения памяти и/или интеллекта.

Поэтому людям пожилого возраста следует назначать, по возможности, меньшее количество лекарств, в минимально эффективной дозе и с простым режимом их приема (иногда требуются письменные разъяснения!). Следует также учитывать, что продолжительный постельный режим

и неподвижность нередко имеют неблагоприятный лечебный и психологический эффект (Kotajda M. et al., 2005).

В связи с этим при назначении лекарственных средств пациентам пожилого возраста с сердечной недостаточностью следует придерживаться трех «золотых» правил:

- начинать лечение с невысоких доз препарата (½ обычной дозы);
- медленно повышать дозировку;
- следить за возможным появлением побочного действия медикаментов (Преображенский Д.В. и соавт., 2005).

Как уже было сказано, подходы к медикаментозной терапии пациентов пожилого возраста с ХСН не отличаются от общепринятых.

Основой длительной медикаментозной терапии ХСН на сегодняшний день являются препараты, действие которых направлено на снижение нейрогуморальной активности ренин-ангиотензиновой, симпатoadrenalовой систем, а также коррекцию гиперальдостеронизма: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы β-адренорецепторов и ингибиторы альдостерона. Существующая доказательная база свидетельствует о том, что назначение препаратов указанных классов способствует не только улучшению качества, но и увеличению продолжительности жизни пациентов с ХСН (Воронков Л.Г. та співавт., 2006; Беленков Ю.Н., Марев В.Ю., 2008).

Благоприятный эффект ингибиторов АПФ при ХСН доказан в многочисленных многоцентровых широкомасштабных плацебо-контролируемых исследованиях (CONSENSUS I, SOLVD, а также SAVE, AIRE, TRACE и др.). В этих исследованиях выявлены не только хороший клинический эффект и влияние на гемодинамику и ремоделирование, но самое главное — значительное улучшение выживаемости больных, уменьшение потребности в повторных госпитализациях (McMurray J.J., Stewart S., 2002).

Впервые благоприятное влияние ингибиторов АПФ на прогноз жизни больных с ХСН продемонстрировано на примере эналаприла в исследовании CONSENSUS (1987). Это исследование досрочно прекращено после того, как стало очевидным, что смертность в группе больных, леченных эналаприлом, значительно ниже, чем в контрольной. За время наблюдения умерли 68 (54%) больных, получавших плацебо, но лишь 50 (39%) пациентов, применявших эналаприл. Это указывает на достоверное снижение смертности — в среднем на 27%. В последующие годы выполнено несколько десятков рандомизированных исследований, которые в общем подтвердили результаты исследования CONSENSUS. По сводным данным, применение ингибиторов АПФ снижает смертность больных с ХСН в среднем на 23% и уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 35% (Swedberg K. et al., 2005).

Кроме влияния на смертность, метаанализ 10 рандомизированных исследований показал, что терапия ингибиторами

АПФ длительностью не менее 3 мес уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 24% ($p < 0,05$) (Remme W.J., Swedberg K., 2001; Гуревич М.А., 2008).

Таким образом, длительная терапия ингибиторами АПФ значительно улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, а также значительно снижает необходимость в повторной госпитализации больных с ХСН. Эти данные в равной мере касаются и лиц пожилого возраста.

Наибольшую доказательную базу для лечения пациентов с ХСН имеют следующие представители класса: эналаприл, рамиприл, трандолаприл и лизиноприл.

Однако в процессе выбора препарата для лечения больного пожилого возраста решающая роль, наряду с эффективностью лекарственного средства, принадлежит определенным особенностям фармакокинетики, которые должны сочетанно обеспечить высокий ответ на лечение и комплаентность пациента к назначенной терапии. В этой связи хотелось бы обратить внимание на препарат лизиноприл, который, наряду с доказанной эффективностью в терапии сердечной недостаточности (ATLAS, GISSI-3, EUCLID), имеет преимущества для лечения пациентов пожилого возраста, поскольку препарат, во-первых, не является пролекарством, а, во-вторых, его выделение из организма осуществляется почками, то есть в процессе трансформации препарата в организме не участвует печень, что немаловажно в условиях ХСН (Packer M. et al., 1999; Poldermans D. et al., 2001).

Кроме того, поскольку общий объем воды в организме лиц пожилого возраста уменьшен, и при введении водорастворимого препарата его концентрация повышается, а при использовании жирорастворимого препарата — снижается, то необходимо контролировать дозу высоколипофильных ингибиторов АПФ (рамиприла, периндоприла) до максимально эффективной. Применение гидрофильного ингибитора АПФ в этой ситуации является наиболее рациональным.

После перорального приема лизиноприл хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсорбция составляет в среднем 30%, биодоступность — 29%. Употребление пищи на эти параметры не влияет. Препарат практически не связывается с белками плазмы крови (<20%). Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры низкая. Возможна кумуляция препарата при выраженной ХПН, поэтому при почечной недостаточности необходим контроль клиренса эндогенного креатинина. При ХСН лечение лизиноприлом начинают с 2,5 мг 1 раз в сутки с последующим повышением дозы на 2,5 мг через 7–14 дней до поддерживающей — не более 20 мг/сут.

Полученные в ходе ряда исследований (ATLAS, GISSI-3, EUCLID) результаты дают основание утверждать, что длительная терапия лизиноприлом эффективно влия-

ет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития сердечной недостаточности. Для практического здравоохранения это означает, что максимально раннее (до этапа манифестации болезни) и длительное применение лизиноприла может рассматриваться в качестве стандарта лечения при ХСН (Poldermans D. et al., 2001).

Среди представленных на фармацевтическом рынке Украины лизиноприлов стоит обратить внимание на препарат Витоприл («STADA», Германия) как очень удобный в применении для пациентов пожилого возраста: особая форма таблетки позволяет делить ее без подручных средств, препарат имеет доступную стоимость и доказанную эффективность (Радченко Г.Д., Сиренко Ю.М., 2009).

Не меньшую доказательную базу, обосновывающую необходимость назначения при ХСН, имеют блокаторы β-адренорецепторов.

В качестве доказательства рассматриваются результаты международных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, охвативших в общей сложности более 10 000 пациентов — USCP, CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS и др. В них показано, что присоединение блокатора β-адренорецепторов к стандартному (обязательно включающему ингибиторы АПФ) лечению больных с клинически манифестированной ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% и последующее осуществление такой схемы терапии в течение продолжительного времени сопровождается статистически достоверным снижением смертности на 34–65% и частоты госпитализаций на 20–30%. Такой значимый клинический эффект блокады β-адренорецепторов при ХСН вполне объясним, поскольку норадреналин является одним из наиболее агрессивных нейрогормонов, повышение уровня которого с 600 до 900 пг/мл приводит к росту смертности от прогрессии ХСН на 40%. Кроме того, высокий уровень норадреналина значительно повышает вероятность развития фатальных нарушений сердечного ритма (Bristow M.R., 2000; Дзяк Г.В., Ханюков А.А., 2009).

С точки зрения преодоления клиническими психологического барьера перед назначением блокаторов β-адренорецепторов пациентам с ХСН особенно важны результаты исследования COPERNICUS, которое показало, что выраженное снижение частоты смертельных исходов и госпитализации (на 35 и 27% соответственно) может быть достигнуто даже в когорте пациентов с критически сниженной ФВ ЛЖ (<25%) при применении блокатора β-адренорецепторов третьего поколения карведилола. Опубликованные расчеты, базирующиеся на сравнении результатов вышеуказанных крупнейших исследований с учетом уровней смертности в группе плацебо, хорошо иллюстрируют тот прогресс во влиянии на выживаемость пациентов с ХСН, который стал возможен в результате сочетанного применения ингибиторов АПФ

и блокаторов β -адренорецепторов. Так, если в исследовании SOLVD под влиянием эналаприла в течение 1 года у 1000 пациентов предотвращено 13 смертельных случаев, то присоединение к ингибиторам АПФ бизопролола в исследовании CIBIS-II предотвратило 41, метопролола CR/XL (продолженного действия) в исследовании MERIT-HF — 38, а карведилола в исследовании COPERNICUS — 71 летальный исход (Lechat P. et al., 1998; Grady K.L., 2000; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003).

На сегодняшний день для лечения больных с ХСН рекомендовано четыре представителя класса блокаторов β -адренорецепторов: бизопролол (CIBIS II, CIBIS III), карведилол (PRECISE, MOCHA, CAPRICORN, COPERNICUS), метопролол продолженного действия (MERIT-HF) и небиволол (SENIORS) (Lechat P. et al., 1998; Dargie H.J., 2001; Dickstein K. et al., 2008). Как видно, доказательная база для каждого из указанных препаратов достаточно велика, однако следует отметить, что, хотя представленные лекарственные средства относятся к одной фармакологической группе, они существенно различаются по фармакодинамическим характеристикам. Три из них являются высокоселективными блокаторами β_1 -адренорецепторов (метопролол, бизопролол, небиволол) и один осуществляет неселективную блокаду β_1 - и β_2 -адренорецепторов. При этом небиволол и карведилол обладают дополнительным вазодилатирующим действием, механизм которого у этих препаратов принципиально различается: небиволол является препаратом с NO-синтезирующей активностью, карведилол обладает дополнительным α_1 -блокирующим эффектом. Кроме того карведилол, благодаря наличию в его структуре карбазольной группы, обладает уникальной способностью блокировать активность свободнорадикального окисления, что особенно важно для больных пожилого возраста (Воронков Л., 2001; Metra M. et al., 2001; Fuster V. et al., 2006).

Карведилол, обладая антиоксидантным действием, способен улучшать функцию эндотелия, уменьшать воспаление в сосудистой стенке и снижать агрегацию тромбоцитов. Карведилол обладает длительным антигипертензивным действием. Эффективные дозы карведилола при артериальной гипертензии составляют от 12,5 до 50 мг/сут в 1 или 2 приема. Согласно результатам метаанализа U. Steinen (1992) более чем у 2,5 тыс. больных артериальной гипертензией артериальное давление снижается уже после однократного приема препарата, однако максимальный гипотензивный эффект развивается через 1–2 нед. При этом возрастных отличий антигипертензивной эффективности препарата не отмечено.

Небиволол в исследовании SENIORS уменьшал число смертельных исходов и госпитализаций у пожилых больных с ХСН по сравнению с плацебо (Flather M.D. et al., 2005). Однако на сегодняшний день эффективность небиволола у больных артериальной гипертензией изучена недостаточно. Необходимо проведение крупных проспективных контролируемых исследо-

ваний небиволола у больных артериальной гипертензией с жесткими конечными точками, чтобы обсуждать применение небиволола в качестве антигипертензивного препарата первой линии (Талицкий А.К. и соавт., 2010).

Указанные фармакологические особенности отдельных блокаторов β -адренорецепторов необходимо учитывать при индивидуальном подборе терапии больным с ХСН.

Так, пациентам с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне прогрессирующей ИБС, и с сопутствующим хроническим заболеванием легких целесообразно назначать селективный блокатор β -адренорецепторов, не оказывающий отрицательного влияния на функцию легких, например бизопролол.

Выбор препарата в данном случае мотивирован имеющимися доказательствами его выраженной антиишемической эффективности и отсутствия его отрицательного влияния на уровень бронхиальной проходимости. В частности, в исследовании TIBBS при оценке влияния бизопролола (в дозе 20 мг/сут) в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных со стабильной стенокардией показано, что терапия бизопрололом, в отличие от терапии нифедипином, способствовала уменьшению количества эпизодов ишемии миокарда с 8,1 \pm 0,6 до 3,2 \pm 0,4, и общей продолжительности ишемии миокарда с 99,3 \pm 10,1 до 31,2 \pm 5,5 мин, а также достоверному уменьшению количества ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение вариабельности сердечного ритма на фоне лечения бизопрололом (Weber F. et al., 1999; Nuttall S.L. et al., 2001).

В свою очередь, данные исследования DECREASE по изучению действия бизопролола в группе пациентов с обратимой ишемией миокарда, подвергающихся любому хирургическому вмешательству высокого риска, показали, что через 30 дней после операции смертность в группе, получавшей стандартную терапию без бизопролола, составила 18% против 2% в группе, получавшей бизопролол.

Кроме того, имеются данные о том, что бизопролол в терапевтических дозах у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания (практически не влиял на сопротивленность воздушных путей), что отличает его от менее селективного блокатора β -адренорецепторов атенолола (Dorow P. et al., 1986; Lawless C.E., 2000). Аналогичные данные получены и у 32 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста с сопутствующими нарушениями ритма сердца: после курса лечения бизопрололом у них не отмечалось ухудшения бронхиальной

проходимости (исходно объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 56,3 \pm 1,3%, в конце периода наблюдения — 66,7 \pm 1,7%) (Остроумова О.Д., Батутина А.М., 2003; Кадаева Д.А. и соавт., 2009).

Не секрет, что возможности применения у пациентов пожилого возраста оригинальных препаратов ограничены из-за их стоимости. Среди представленных генериков доступной стоимости в настоящее время на фармацевтическом рынке Украины существует препарат Бисостад («STADA», Германия), обладающий доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату и эффективностью (Радченко Г.Д. та співавт., 2009).

В другой клинической ситуации пациенту с сопутствующей ХСН артериальной гипертензией, сахарным диабетом и нарушенной функцией почек более целесообразно назначать карведилол (Haas S.J. et al., 2003; Koro C.E. et al., 2004; Лишневская В.Ю., Коберник Н.Н., 2009). Соответствующая доказательная база свидетельствует, что карведилол вследствие уникального строения его молекулы, кроме блокады β -адренорецепторов, обладает целым рядом дополнительных свойств, способствующих его высокой антигипертензивной эффективности, увеличению кровотока в почках больных с ХСН и повышению чувствительности к инсулину, что способствует увеличению продолжительности жизни больных сахарным диабетом (Nichols G.A. et al., 2001; Packer M. et al., 2001; Stewart S. et al., 2001).

Так, в завершеном в 2004 г. рандомизированном двойном слепом исследовании GEMINI, проходившем в 205 центрах США, у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, параллельно получавших блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, карведилол, в отличие от метопролола, не ухудшал показатели гликемии, повышал чувствительность тканей к инсулину и замедлял прогрессирование микроальбуминурии. Аналогичные результаты получены при сравнении метаболических эффектов карведилола и атенолола у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. По данным исследования COMET риск возникновения новых случаев сахарного диабета при длительном применении карведилола на 22% ниже, чем при лечении метопрололом (Giugliano D. et al., 1997; Poole-Wilson P.A. et al., 2003; Bakris G.L. et al., 2004). При терапии высокоселективным блокатором β_1 -адренорецепторов с вазодилатирующими свойствами небивололом отмечено также улучшение метаболических параметров (снижение инсулинорезистентности и уровня гликозилированного гемоглобина) и уменьшение выраженности микроальбуминурии (Schmidt A.C. et al., 2007). Однако есть сообщения и о некоторых негативных эффектах небиволола у больных сахарным диабетом. В частности, по данным P. Peter и соавторов (2006), при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом небиволол не оказывал влияния

на гликемический контроль, был нейтрален в отношении триглицеридов и общего холестерина и даже способствовал повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, но снижал общую антиоксидантную активность крови, в результате чего отмечалось формирование потенциально атерогенных субфракций липопротеинов низкой плотности (Волков В.И., Серик С.А., 2008).

Оригинального карведилола в Украине нет. Расширить возможности качественного лечения пациентов с ХСН позволяет Кардиостад — карведилол немецкого производства компании «STADA». Данные исследований по Кардиостаду позволяют с уверенностью рекомендовать этот препарат (Дзяк Г.В., Ханюков А.А., 2009).

Таким образом, назначение блокаторов β -адренорецепторов больным с ХСН должно быть дифференцированным, но обязательным. При этом следует помнить, что жизнепродлевающий эффект блокатора β -адренорецепторов не носит кумулятивного характера. Прекращение приема блокатора β -адренорецепторов сопровождается быстрым, нередко фатальным, прогрессированием декомпенсации сердца.

Еще одной важной характеристикой жизнепродлевающего эффекта блокатора β -адренорецепторов при ХСН является его связь с поддерживающей дозой препарата. В исследовании МОСНА, представляющем одну из «веток» вышеуказанной Американской программы исследования карведилола при ХСН (USCP), показано, что не только возрастание ФВ ЛЖ, но и улучшение выживаемости пациентов под влиянием данного препарата является дозозависимым. Поэтому назначение блокаторов β -адренорецепторов больным с ХСН происходит ступенчато, с постепенным наращиванием дозы до рекомендуемого целевого уровня. Для бисопролола это 1 мг/сут, для карведилола — 50 мг/сут, для метопролола — 200 мг/сут, для небиволола — 10 мг/сут. Однако если в силу тех или иных обстоятельств при назначении препарата невозможно достичь целевой дозы, следует остановиться на достигнутой дозе, но ни в коем случае не отказываться от назначения блокатора β -адренорецепторов (Colucci W.S. et al., 1996; Packer M. et al., 1996).

Таким образом, принципами этапного лечения ХСН блокаторами β -адренорецепторов являются:

- назначение блокаторов β -адренорецепторов всем пациентам с ХСН при отсутствии специфических противопоказаний;
- медленная титрация с повышением дозы, которая заканчивается при достижении целевых или максимально переносимых значений;
- понижение дозы предпочтительнее, чем полная отмена (Мареев В.Ю. и соавт., 2007).

Еще одним классом с доказанным позитивным влиянием на прогноз ХСН являются ингибиторы альдостерона. На сегодняшний день показано, что развивающийся при ХСН вследствие избыточного синтеза адренокортикотропного гормона

вторичный гиперальдостеронизм играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Следствием избытка альдостерона является усиление синтеза и накопления коллагена I и III («неправильного») типа, что повышает жесткость миокарда. Это сопровождается развитием как периваскулярного, так и интерстициального фиброза миокарда, ремоделированием сердца и сосудов. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии мышцы сердца ведут к гибели части кардиомиоцитов, ускоряя процессы фиброза. Это вызывает не только нарушение диастолического расслабления левого желудочка (диастолической дисфункции), но и развитие его систолической дисфункции. При «коллагенизации» миокарда происходит изоляция миофибрилл, увеличивается расстояние между ними и капиллярами, что нарушает питание мышечных пучков и приводит к их дистрофии, стимуляции апоптоза кардиомиоцитов. Таким образом, ремоделирование мышцы сердца вызывают как гипертрофия кардиомиоцитов, обусловленная перегрузкой объемом и повышением сосудистого тонуса, так и их фиброз, обусловленный избыточным синтезом альдостерона. Вследствие задержки выведения Na^+ из плазмы крови при активизации секреции альдостерона повышается преднагрузка на левый желудочек из-за роста объема циркулирующей крови, а увеличение выведения ионов K^+ и Mg^{2+} с мочой провоцирует аритмию (Tendera M., 2005; Swedberg K. et al., 2005).

Итогом доказательств токсического системного влияния гиперальдостеронизма на состояние организма больных с ХСН явились рекомендации, согласно которым антагонисты альдостерона в случае отсутствия противопоказаний должны назначаться всем больным с ХСН с низкой (<35%) ФВ ЛЖ и тяжело протекающей клинической картиной ХСН (III–IV ФК) при условии отсутствия гиперкалиемии и существенной дисфункции почек.

Воплощение в жизнь этих рекомендаций показало, что добавление невысоких доз спиронолактона (27 мг/сут) к тщательно подобранной терапии сочетанием ингибиторов АПФ (или антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина II), «избранных» блокаторов β -адренорецепторов, например карведилола или бисопролола, у 1663 пациентов с ХСН III–IV ФК тяжести с ФВ ЛЖ <35% привело к снижению вероятности общей смертности на 29%, кардиологической — на 31%, частоты регоспитализаций от прогрессирования ХСН — на 36% (Воппеux L. et al., 1994). Применение эплеренона в суточной дозе 25 мг у 6642 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, с дисфункцией левого желудочка и ХСН (Grady K.L., 2000) снизило общую смертность на 15%, сердечно-сосудистую — на 17%, внезапную — на 21% (Swedberg K. et al., 2005).

Уместно отметить, что понимание целесообразности применения спиронолактона именно в низких дозах при лечении больных с ХСН пришло только в последние

годы. По данным анализа качества лечения пациентов за три десятилетия (1976–2005 гг.), проведенного сотрудниками НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», в первом десятилетии только 2,5% больным назначали дозы спиронолактона до 50 мг/сут, во втором — уже 16,5%, в третьем — 84,8% (Бокарев И.Н. и соавт., 2006), то есть роль лекарства как нейрогормонального модулятора повышалась, а как диуретика (доза от 100 мг/сут) — снижалась. В этом качестве в настоящее время его назначают всего 4,1% пациентам с ХСН (Бокарев И.Н. и соавт., 2006).

Для достижения диуретического эффекта больным с ХСН на сегодняшний день назначаются преимущественно петлевые диуретики. При назначении мочегонных препаратов людям пожилого возраста необходимо учитывать ряд особенностей старческого организма: проявления клеточной дегидратации; перераспределение электролитов между клеткой и окружающей средой с тенденцией к гипокалиемии; своеобразию возрастной нейроэндокринной регуляции; возрастные особенности обмена воды и электролитов. Сокращение объема внутриклеточной жидкости, обусловленное приемом диуретиков, может приводить к гипергликемии, повышению вязкости крови, нарушению микроциркуляции. При этом возрастает угроза тромбозомболических осложнений. При длительном применении диуретиков у больных старческого возраста с ХСН часто развивается рефрактерность к ним (Hunt S.A., 2005; Гуревич М.А., 2008).

Все сказанное предполагает применение диуретиков в низкой дозе, по возможности короткими курсами, с обязательным контролем и коррекцией электролитного профиля и кислотноосновного состояния организма, соблюдением водносолевого режима соответственно стадии ХСН.

Применение сердечных гликозидов у престарелых без клинически очерченных признаков сердечной недостаточности нецелесообразно. Это связано с высокой возможностью развития побочных явлений, отсутствием четких данных об эффективности препаратов и сведениями о том, что сердечные гликозиды у людей пожилого возраста могут даже повышать летальность.

Фармакокинетика сердечных гликозидов у лиц престарелого возраста имеет свои особенности:

- увеличивается всасывание в кишечнике вследствие ослабления перистальтики и склонности к запорам;
- возрастает содержание активной свободной фракции в плазме крови вследствие возрастной альбуминемии и уменьшения количества воды в организме;
- замедляется выведение гликозидов почками и их биотрансформация в печени (это относится преимущественно к дигоксину).

Эти особенности при одинаковой дозе препарата обеспечивают концентрацию

сердечных гликозидов в плазме крови у пациентов пожилого возраста в 1,5–2 раза выше, чем у лиц среднего возраста, что приводит к высокому риску развития гликозидной интоксикации, побочных эффектов гликозидов (в том числе аритмий) и быстрому развитию рефрактерности к препаратам (Remme W.J., Swedberg K., 2001).

Поэтому сердечные гликозиды (дигоксин) в гериатрической практике назначают при ХСН только по строгим показаниям. Это тахикардическая форма мерцательной аритмии, трепетание предсердий или пароксизмы наджелудочковой тахикардии, а также невозможность достичь улучшения клинического состояния пациента без назначения гликозидов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что лечение сердечной недостаточности у людей пожилого возраста является достаточно сложной клинической задачей, для успешного решения которой необходимо учитывать особенности физиологии и психологии пожилого человека, возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, особенности межлекарственных взаимодействий в условиях старческого организма и целый ряд других моментов, знание которых позволит врачу успешно бороться за жизнь и здоровье своих пациентов пожилого возраста.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.** (2008) Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология, 48(2): 6–16.
- Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Великов В.К.** (2006) Сердечная недостаточность острая и хроническая. Практическая медицина, Москва, 176 с.
- Волков В.И., Серик С.А.** (2008) Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете: метаболические проблемы и их оптимальное решение. Практическая ангиология, 5(16): <http://angio.health-ua.com/article/164.html>.
- Воронков Л.** (2001) Выбор оптимального блокатора β-адренорецепторов для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Doctor, 4(8): 28–29.
- Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін.; Робоча група Української асоціації кардіологів** (2006) Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатості у дорослих. Укр. кардіол. журн., 5: 107–117.
- Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семененко О.И.** (2003) Предикторы 5-летней выживаемости больных и индивидуальное прогнозирование течения клинически манифестированной хронической сердечной недостаточности. Укр. мед. часопис, 6(38): 106–109 (<http://www.umj.com.ua/article/1045>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/38/pdf/527_rus.pdf).
- Гуревич М.А.** (2008) Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. Практическая медицина, Москва, 414 с.
- Дзяк Г.В., Ханюков А.А.** (2009) Современные представления о роли блокаторов бета-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности: особенности клинического применения карведилола. Укр. мед. часопис, 4(72): 17–23 (<http://www.umj.com.ua/article/2801>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/72/pdf/1476_rus.pdf).
- Кадаева Д.А., Масуев К.А., Ибрагимов М.И.** (2009) Оценка эффективности и безопасности применения селективных β-адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста. Пульмонология, 5: 68–72.
- Коркушко О.В., Коваленко А.Н.** (1988) Система свертывания крови при старении. Здоров'я, Киев, 220 с.
- Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Дужак Г.В., Иващенко Т.И.** (1994) Реологические свойства крови при старении человека. Проблемы старения и долголетия, 4(1): 42–49.
- Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Лишневецкая В.Ю.** (1998) Морфо-функциональное состояние тромбоцитов при старении. Укр. кардіол. журн., 5: 18–22.
- Лишневецкая В.Ю., Коберник Н.Н.** (2009) Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Кровообіг та гемостаз, 1–2: 88–94.
- Лишневецкая В.Ю.** (2005) Анти тромботическая терапия фибрилляции предсердий. Кровообіг та гемостаз, 2: 91–97.
- Лішневська В.Ю., Ігрунова К.М., Коберник Н.М.** (2008) Роль апоптозу в розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку, що перенесли інфаркт міокарда. Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шулика. Вип. 17, кн. 3, с. 286–292.
- Мазур Н.А.** (2003) Фибрилляция предсердий. Клин. фармакол. и терапия, 3: 32–35.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др.** (2007) Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность, 8(2): 1–35.
- Остроумова О.Д., Батутина А.М.** (2003) Выбор безопасного β-блокатора у больных с сопутствующими хроническими obstructивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. Русский медицинский журнал (PMЖ), 11(9): 548–551.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Тарыхина Е.В. и др.** (2005) Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста: особенности этиопатогенеза и медикаментозного лечения. Consilium Medicum, 7(12): 23–26.
- Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М.** (2009) Досвід застосування ВІТОПРИЛУ у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (результати двомісячного спостереження). Укр. мед. часопис, 2(70): 31–36 (<http://www.umj.com.ua/article/2717>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/70/pdf/1414_ukr.pdf).
- Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М., Марцовенко І.М.** (2009) Досвід застосування препарату Бісостад у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. Укр. мед. часопис, 4(72): 37–44 (<http://www.umj.com.ua/article/2807>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/72/pdf/1479_ukr.pdf).
- Рылова А.К., Розанов А.В.** (2003) Терапия бета-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, Soremicus и MERIT HF). Сердце, 2: 193–196.
- Рябенко Д.В.** (2001) Выживаемость и факторы риска у больных с хронической сердечной недостаточностью (результаты длительного проспективного наблюдения). Лік. справа, Врacheб. дело, 1: 67–70.
- Стародубцев А.К., Архипов В.В., Белякова Г.А. и др.** (2004) Терапия хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. Качеств. клин. практика, 2: 49–66.
- Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А.** (2010) Бета-адреноблокаторы в терапии АГ: в прошлом или в будущем? Фокус на карведилол. Русский медицинский журнал (PMЖ) 18(22): 1343–1347.
- Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al.** (2004) Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA, 292(18): 2227–2236.
- Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K. et al.** (1994) Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am. J. Public Health, 84(1): 20–28.
- Bristow M.R.** (2000) Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation, 101(5): 558–569.
- Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. et al.** (1999) Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. Am. J. Med., 106(6): 605–612.
- Colucci W.S., Packer M., Bristow M.R. et al.** (1996) Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. Circulation, 94(11): 2800–2806.
- Dargie H.J.** (2001) Carvedilol post-infarct survival controlled evaluation (CAPRICORN): a multinational, randomized, double blind study on the effects of carvedilol on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after MI. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)** (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. J. Heart. Fail., 10(10): 933–989.
- Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U.** (1986) Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur. J. Clin. Pharmacol., 31(2): 143–147.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al.** (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J., 26(3): 215–225.
- Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al.; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society** (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J. Am. Coll. Cardiol., 48(4): 854–906.
- Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al.** (1997) Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. Ann. Intern. Med., 126(12): 955–959.
- Grady K.L.** (2000) Beta blockade in advanced heart failure: beneficial in nearly every setting. Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
- Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H.** (2003) Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am. Heart J., 146(5): 848–853.
- Hunt S.A.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Prac-**

tice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) (2005) 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 Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46(6): e1–82.

Jaarsma T., van Veldhuisen D.J. (2008) When, how and where should we «coach» patients with heart failure: the COACH results in perspective. *Eur. J. Heart Fail.*, 10(4): 331–333.

Komajda M., Lapuerta P., Hermans N. et al. (2005) Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur. Heart J.*, 26(16): 1653–1659.

Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. (2004) Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care*, 27(1): 17–20.

Lawless C.E. (2000) Can beta blockers be safely titrated in patients with abnormal pulmonary function tests? Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.

Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. (1998) Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*, 98(12): 1184–1191.

Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New Engl. J. Med.*, 347(18): 1397–1402.

McMurray J.J., Stewart S. (2002) The burden of heart failure. *Eur. Heart J.*, 4(Suppl D): D50–D58.

Metra M., Nodari S., Dei Cas L. (2001) Beta-blockade in heart failure: selective versus nonselective agents. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 1(1): 3–14.

Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. et al. (2001) The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.*, 22(15): 1318–1327.

Mosterd A., Hoes A.W. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9): 1137–1146.

Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. (2001) Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*, 24(9): 1614–1619.

Nuttall S.L., Langford N.J., Kendall M.J. (2001) Beta-blockers in heart failure. 2. Mode of action. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 26(1): 1–4.

Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 334(21): 1349–1355.

Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 344(22): 1651–1658.

Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 100(23): 2312–2318.

Peter P., Martin U., Sharma A., Dunne F. (2006) Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 31(2): 153–159.

Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al.; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group (2001) Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur. Heart J.*, 22(15): 1353–1358.

Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J. et al. (2003) Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol OR Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 362(9377): 7–13.

Remme W.J., Swedberg K.; Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 22(17): 1527–1560.

Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. (2007) Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin. Drug Invest.*, 27(12): 841–849.

Stienen U. (1992) The once-daily dose regimen of carvedilol: a meta-analysis approach. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 19(Suppl. 1): S128–133.

Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. et al. (2001) More «malignant» than cancer. Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 3(3): 315–322.

Swedberg K., Cleland J.J., Dargie H. et al. (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 26(11): 1115–1140.

Tendera M. (2005) Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur. Heart J.*, 7(Suppl. 1): J5–J9.

Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. (1999) Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigation Group. *Total*

Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur. Heart J.*, 20(1): 38–50.

Особливості лікування хронічної серцевої недостатності в осіб літнього віку

В.Ю. Лишневская

Резюме. У статті розкрито особливості перебігу й терапії хронічної серцевої недостатності у пацієнтів літнього віку. Показано, які інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту мають переваги з урахуванням особливостей функціонування органів і систем у літніх. Висвітлені питання раціонального застосування блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів літнього віку залежно від клінічної ситуації.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, пацієнти літнього віку, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори β-адренорецепторів.

Features of chronic heart failure treatment in elderly patients

V.Ju. Lishnevskaja

Summary. The features of course and therapy of chronic heart failure in elderly patients are covered in the article. It is shown, what angiotensin-converting enzyme inhibitors have advantages taking into account the features of organs and organ systems functioning in elderly persons. Issues of β-adrenoblockers rational application in aged patients depending on a clinical situation are covered.

Key words: chronic heart failure, elderly patients, angiotensin-converting enzyme inhibitors, β-adrenoblockers.

Адрес для переписки:

Лишневская Виктория Юрьевна
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67
ГУ «Институт геронтологии»
НАМН Украины,
отдел клинической физиологии
и патологии внутренних органов

Реферативна інформація

Кишечная палочка сможет вырабатывать недорогой паклитаксел

Исследователи из Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology) совместно с учеными из университета Тафта (Tufts University) создали разновидность кишечной палочки (*E. coli*), которая имеет способность вырабатывать большое количество вещества таксидиена, являющегося предшественником противоопухолевого препарата паклитаксела. Паклитаксел является мощным ингибитором деления клеток и используется для лечения рака яичника, легкого и молочной железы. Однако препарат довольно дорог, и стоимость производства одной дозы составляет несколько сотен долларов.

Методика, описанная в статье, опубликованной 1 октября 2010 г. в журнале «Science», позволяет снизить затраты на производство паклитаксела, а также поможет ученым открыть потенциально новые лекарства против рака и других заболеваний, таких как, например, болезнь Альцгеймера. Об этом заявил Грегори Стефанопулос (Gregory Stephanopoulos), один из главных авторов работы. Дело в том, что для производства таксидиена в кишечной палочке активизируется метаболический путь, продукты которого являются различные терпеноиды, которые и рассматриваются в качестве потенциальных предшественников лекарственных средств.

По материалам web.mit.edu; www.sciencemag.org