



# Сердечная недостаточность и ассоциированные заболевания: профилактика, диагностика и лечение

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) находятся в фокусе врачебного внимания, поскольку этой группе больных для поддержания удовлетворительного самочувствия и улучшения жизненного прогноза требуется квалифицированная врачебная помощь, особенно сегодня, когда многие вопросы, находящиеся в компетенции кардиологов, переведены в ведение терапевтов. Тема, традиционно обсуждаемая на кардиологических и терапевтических конгрессах, – повышение качества оказания помощи пациентам с ХСН. На объединенной сессии ОССН (Общества специалистов по сердечной недостаточности) и НОАТ (Национального общества по атеротромбозу), прошедшей под председательством профессора Е.П. Панченко, были затронуты проблемы, связанные с лечением пациентов с сердечной недостаточностью и анемией, повышением эффективности и безопасности терапии варфарином, снижением риска внезапной смерти у больных ХСН. На сессии обсуждались вопросы выбора группы препаратов в зависимости от клинической ситуации, влияния диуретиков на жизненный прогноз и ряд других.



Профессор  
В.Ю. Мареев

**П**о мере развития сердечной недостаточности периферические органы и ткани получают все меньше кислорода, что приводит к запуску компенсаторных механизмов. Увеличи-

## Анемия и хроническая сердечная недостаточность: миф или реальность?

вается выработка эритропоэтина, происходит мобилизация железа, депонируемого в печени, что в конечном счете приводит к восстановлению транспорта кислорода и уменьшению гипоксии. Данные процессы подтверждают наличие связи между ХСН и анемией.

Как отметил заместитель проректора МГУ им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессор В.Ю. МАРЕЕВ, у пациентов с ХСН, не имеющих каких-либо других заболеваний, анемия не развивается, а напротив, должно наблюдаться компенсаторное повышение уровня гемоглобина. В случае если анемия все-таки развилась (происходит

это, по данным разных авторов, в 10–56% случаев), можно предположить, что у пациента имеется нарушение функции почек, печени или костного мозга. Падает уровень гемоглобина и по мере повышения функционального класса (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, New York Heart Association) – у больных I и II ФК он составляет в среднем 13,7 и 13,4 г/дл соответственно, а у пациентов с IV ФК – 10,9 г/дл. Среди причин анемии при ХСН можно выделить кровопотери, гемодилюцию, снижение чувствительности костного мозга

Сателлитный симпозиум компании  
Nycomed: a Takeda Company

к эритропоэтину, повышение уровня фактора некроза опухоли альфа, хроническую почечную недостаточность (и связанное с ней снижение выработки эритропоэтина). Кроме того, анемия может быть результатом дефицита железа или витаминов группы В, а также нежелательным эффектом лечения, развившимся на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

При анемии осуществляется запуск ряда физиологических и патологических процессов, приводящих к дилатации левого желудочка (ЛЖ) и в конечном счете – к фиброзу миокарда и гипертрофии ЛЖ. Кроме того, анемия играет ключевую роль в развитии синдрома кардиоренальной анемии.

Влияет анемия и на жизненный прогноз пациентов с ХСН. Данные исследований свидетельствуют о том, что анемия у пациентов с ХСН является независимым фактором риска госпитализации и смерти. Считается, что она увеличивает относительный риск смерти в 1,47 раза, а госпитализации – в 1,43 раза. Имеются данные, указывающие на уменьшение выживаемости больных по мере падения уровня гемоглобина (рис. 1)<sup>1</sup>.

Можно ли рассматривать анемию, значительно отягчающую жизненный прогноз пациента с ХСН, как модифицируемый фактор риска ХСН, и как ее можно модифицировать?

Несмотря на достаточное количество данных, указывающих на целесообразность повышения уровня гемоглобина у пациентов с ХСН и анемией, лечение таких больных сопряжено с рядом трудностей. Так, оптимальный уровень гемоглобина для больных с ХСН неизвестен, хотя очевидно, что он

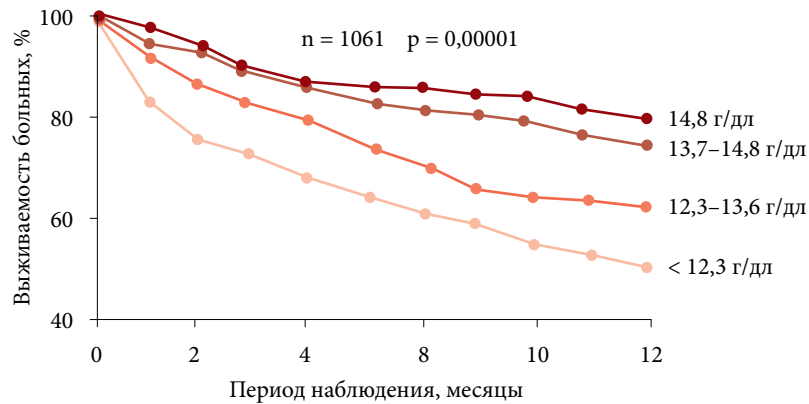


Рис. 1. Выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от уровня гемоглобина\*

\* Адаптировано по [1].

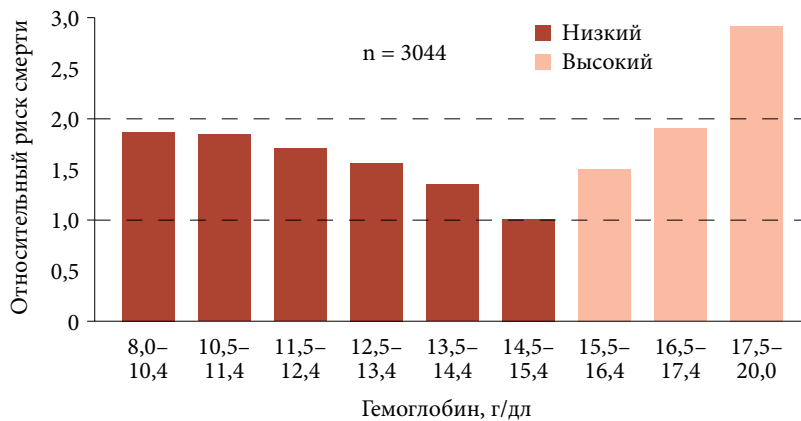


Рис. 2. Взаимосвязь смертности больных с хронической сердечной недостаточностью с уровнем гемоглобина\*

\* Адаптировано по [2].

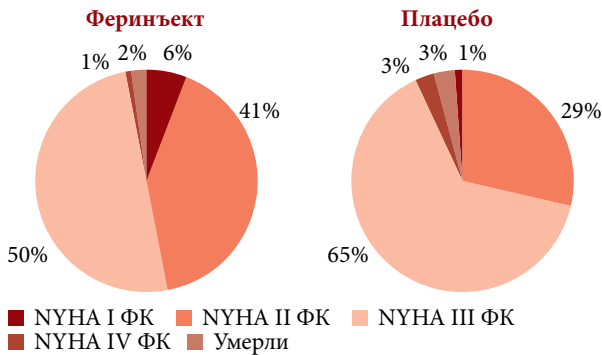
должен составлять более 12 г/дл. Кроме того, каким должен быть оптимальный способ терапии: следует ли применять препараты железа или эритропоэз-стимулирующие препараты?

Показано, что терапия дарбэпоэтином к 12-й неделе повышает среднюю концентрацию гемоглобина на 2 г/дл, при этом относительный риск смерти и госпитализации составляет 0,76 и 0,66

соответственно (по результатам трех исследований 2-й фазы). Однако при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз в реальной клинической практике, а не в процессе проведения исследований, очень сложно удержать уровень гемоглобина в пределах 15 г/дл, в то время как превышение этого порога скачкообразно увеличивает риск смерти пациентов с ХСН (рис. 2)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Horwich T., Fonarow G.C., Hamilton M.A., MacLellan W.R., Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. № 11. P. 1780-1786.

<sup>2</sup> Sharma R., Francis D.P., Pitt B., Poole-Wilson P.A., Coats A.J., Anker S.D. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. № 12. P. 1021-1028.



**Феринъект значительно улучшает функциональный класс ХСН по NYHA\*. Через 24 недели в группе с применением Феринъекта по сравнению с группой плацебо было на 17% больше пациентов с ХСН I и II ФК по классификации NYHA. На исходном этапе достоверных различий по распределению пациентов на ФК ХСН по классификации NYHA не было. Терапевтическая активность была одинаковой в группах пациентов с анемией и без анемии.**

\* Относительный риск 2,51 (95% ДИ: 1,75; 3,61); p < 0,001.

Рис. 3. Динамика функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, New York Heart Association) хронической сердечной недостаточности (ХСН) в процессе лечения препаратом железа\*\*

\*\* Адаптировано по [3].

На фоне применения дарбэпоэтина порой наблюдается выраженное субъективное улучшение одновременно с существенным ухудшением прогноза, обуслов-

ленным повышением артериального давления (АД), поражениями эндотелия, повышением адгезии тромбоцитов, увеличением веса и токсичностью терапии. Кроме того, наиболее распространенной причиной анемии у пациентов с ХСН высоких ФК является дефицит железа. При этом железо, как и эритропоэтин, играет ключевую роль в эритропоэзе, без него невозможно созревание эритроцитов. Дефицит железа также негативно сказывается на активности респираторных ферментов, что, наряду со снижением уровня гемоглобина, в конечном счете приводит к падению парциального давления кислорода (pVO<sub>2</sub>). Для коррекции относительного дефицита железа (как правило, он наблюдается у пациентов с ХСН) может с успехом применяться препарат Феринъект (Феринжект) на основе феррокарбоксимальтозы, стабильного полинуклеарного комплекса железа, контролируемо выделяющегося в депо и позволяющего тем самым избежать токсичности и развития окислительного стресса. Феринъект характеризуется широким терапевтическим окном, хорошей переносимостью и высокой безопасностью (препарат может применяться без тестовой дозы). Феринъект отличается

также удобством применения: доза 1000 мг железа может быть введена в течение 15 минут, что сокращает затраты на пребывание в клинике.

Эффективность Феринъекта была подтверждена в исследовании FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure – Исследование Феринжекта у пациентов с дефицитом железа и хронической сердечной недостаточностью), показавшем, что препарат достоверно улучшает как субъективную оценку здоровья, так и ФК ХСН (рис. 3)<sup>3</sup>.

Результаты 6-минутного теста ходьбы в группе, получавшей Феринъект, достоверно улучшились уже на 4-й неделе терапии, увеличилась также скорость клубочковой фильтрации. Кроме того, в группе Феринжекта наблюдалось достоверно меньше пациентов с неблагоприятными исходами заболевания – смертью и госпитализацией. Случаев развития тяжелых аллергических реакций на фоне использования Феринжекта зарегистрировано не было. В целом, как отметил профессор В.Ю. Мареев, терапия препаратом Феринжект благотворно влияла на функциональный статус, симптоматику и качество жизни больного.



Профессор Е.П. Панченко

### Что можно сделать для повышения эффективности и безопасности лечения варфарином? Предварительные результаты исследования ВАРФАГЕН (WARFAGEN)

Варфарин широко используется в кардиологической практике. Он применяется для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, тромбозов искусственных клапанов сердца, лечения венозных тромбозов, а в ряде случаев (при непереносимости антиагрегантов) – для

профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Как отметила профессор Е.П. ПАНЧЕНКО (Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ), для ряда пациентов альтернативы варфарину нет, как нет и указаний на то, что она может появиться в скором времени.

<sup>3</sup> Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H., Lüscher T.F., Bart B., Banasiak W., Niegowska J., Kirwan B.A., Mori C., von Eisenhart Rothe B., Pocock S.J., Poole-Wilson P.A., Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 25. P. 2436–2448.

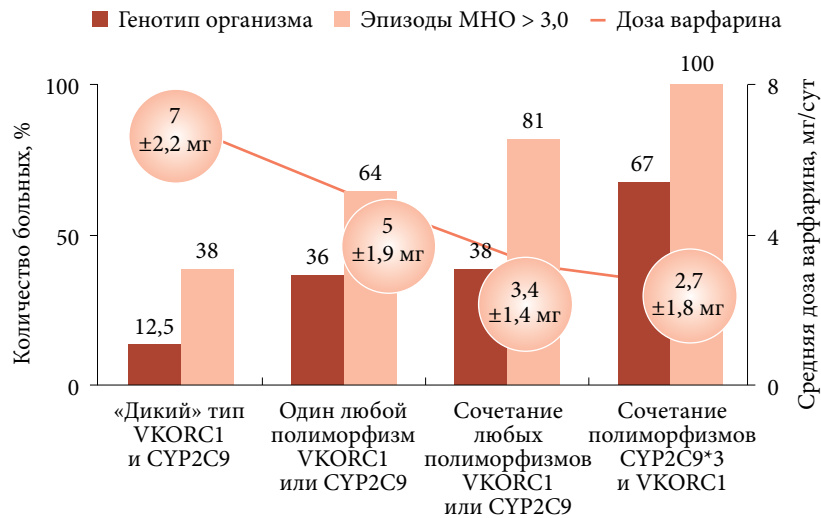
Сателлитный симпозиум компании  
Nycomed: a Takeda Company

Единственной сложностью, возникающей при использовании варфарина, является его узкое терапевтическое окно: диапазон, позволяющий существенно снизить риск развития ишемических событий, но при этом не очень сильно повышающий риск развития кровотечений (в том числе наиболее опасных – внутричерепных), чрезвычайно узок. Многочисленные исследования показывают, что риск развития кровотечений выше в начале лечения, в период подбора дозы. Около 30% всех кровотечений происходит при значениях международного нормализованного отношения (МНО) 2–3.

Поддерживающая доза варфарина широко варьирует: есть пациенты, которым достаточно суточной дозы 1 мг и менее, в то время как другим больным требуется более 10 мг препарата. Кровотечения чаще наблюдаются у пациентов, принимающих сравнительно небольшие дозы препарата, < 5,6 мг/сут.

Различия между пациентами, нуждающимися в приеме варфарина, заключаются в уровне оптимальной дозы препарата и колебаниях МНО на фоне терапии – в то время как у одних больных данный показатель отличается низкой вариабельностью, у других он выходит за пределы терапевтических значений.

Предполагается, что индивидуальная чувствительность к варфарину может быть связана с его метаболизмом, осуществляемым



МНО – международное нормализованное отношение.

Рис. 4. Влияние генотипа больного на выбор оптимальной дозы варфарина

системой цитохрома P450C9 (CYP2C9). Полиморфизм гена CYP2C9 является одной из ключевых причин изменения скорости метаболизма варфарина, а значит, и величины дозы препарата (больным с быстрым метаболизмом требуются большие дозы варфарина). Фармакодинамические различия в действии варфарина могут быть обусловлены полиморфизмом гена, отвечающего за синтез эпоксидредуктазы витамина К (vitamin K epoxide reductase complex 1, VKORC1). Оптимальная доза варфарина зависит от генотипа больного (рис. 4). Это необходимо учитывать при назначении лечения, поскольку, согласно данным исследований, пациенты, для которых средняя доза варфарина будет от-

личаться от средней в популяции больных, составляют значительную часть больных, нуждающихся в терапии варфарином (алгоритм расчета индивидуальной дозы варфарина указан на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)). Фармакогенетические исследования CYP2C9 позволяют в 5 раз снизить частоту кровотечений и существенно уменьшить длительность подбора адекватной дозы варфарина. Зарубежные специалисты достаточно хорошо изучили проблему генетического полиморфизма в контексте дозирования варфарина, однако переносить эти результаты на российскую популяцию нецелесообразно, поскольку распространенность тех или иных аллелей у наших соотечественни-

Таблица 1. Достижение терапевтических значений международного нормализованного отношения (МНО) при стандартном и фармакогенетическом подходе к подбору дозы варфарина

Показатель	Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина	Стандартный подход к подбору дозы варфарина	p
Количество дней, потребовавшихся до подбора терапевтической дозы варфарина, сутки	12,4 ± 3,73	20,8 ± 8,51	0,047
Количество больных, у которых целевое МНО было достигнуто к 14-му дню терапии, %	71,0	21,1	0,0001
Количество больных, которым для достижения целевого МНО потребовалось > 14 дней, %	29,0	78,9	0,0001



Таблица 2. Частота возникновения кровотечений в сравниваемых группах

Показатель	Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина	Стандартный подход к подбору дозы варфарина	р
Все кровотечения за 6 месяцев, количество	17,1	23,3	НД
Серьезные кровотечения, %	0	5,6	0,06
Серьезные кровотечения при МНО > 3,0, %	0	4,5	НД
Серьезные кровотечения при целевых значениях МНО, %	0	1,13	НД
Малые кровотечения, количество	18,4	17,7	НД
Малые кровотечения при МНО > 3,0, %	11,8	14,4	НД
Малые кровотечения при целевых значениях МНО, %	6,6	3,3	НД

ков может существенно отличаться. Для повышения качества терапии варфарином в России было решено провести исследование ВАРФАГЕН (WARFAGEN). В ходе работы сравнивались стандартный и фармакогенетический подходы к подбору дозы варфарина, а целью исследования являлась оптимизация периода достижения терапевтических значений, стабильности МНО и частоты кровотечений. В исследовании участвовало 232 пациента (мужчины – 52,6%, женщины – 47,4%; средний возраст – 63,5 ± 11,7 лет), нуждающихся в длительной ан-

тикоагулянтной терапии, ранее не принимавших варфарин или принимавших его без достижения целевых значений МНО.

В ходе исследования было установлено, что у пациентов, которым доза варфарина назначалась с учетом результатов генотипирования, терапевтические значения МНО достигались достоверно быстрее (табл. 1), а кровотечения развивались реже (табл. 2), хотя статистически достоверных величин достигла только разница между частотой серьезных кровотечений. В экспериментальной группе также достоверно реже наблюда-

лись эпизоды подъема МНО > 4,0 (в 3,95 и 33,3% случаев соответственно).

В процессе проведения исследования были сделаны выводы о целесообразности внедрения в широкую клиническую практику фармакогенетических исследований с целью определения индивидуальной чувствительности к варфарину, было подчеркнута также, что наибольшую пользу этот подход принесет носителям сочетания полиморфизмов в генах CYP2C9 и VKORC1, или генотипа AA гена VKORC1, или аллельных вариантов \*3 гена CYP2C9.



Профессор  
Г.П. Арутюнов

**Пациент с хронической сердечной недостаточностью:  
можно ли снизить риск внезапной смерти?**

основную роль в борьбе с внезапной смертью теперь будут играть врачи первичного звена, терапевты, которые и должны определять наиболее «опасную» с точки зрения риска внезапной смерти группу пациентов.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) чаще всего поражает пациентов с ХСН низких ФК. Так, среди пациентов с II ФК частота ВСС составляет 60%, а среди больных с IV ФК она примерно в два раза ниже. В любом случае наличие ХСН является серьезнейшим предиктором ВСС – согласно результатам Фремингемского исследования, на фоне ХСН риск внезапной смерти увеличивается в 6–9 раз.

Выявлены основные факторы риска ВСС, на которые должны обращать внимание терапевты. К наиболее опасным факторам относятся:

- остановка кровообращения в анамнезе;
- эпизоды синкопе;
- гемодинамически значимая устойчивая желудочковая тахикардия;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- фракция выброса ЛЖ < 40%;
- желудочковая экстрасистолия;
- эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Значимыми факторами риска ВСС являются гипертрофия ЛЖ, артериальная гипертония, курение,

## Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

увеличение индекса массы тела, тахикардия в покое и гиперлипидемия.

Выделены также категории больных, имеющих высокий риск ВСС и нуждающихся в специальном обследовании. Помимо уже упоминавшихся пациентов с остановкой кровообращения и инфарктом миокарда в анамнезе, к ним относятся:

- больные с гипертрофической, дилатационной и правожелудочковой кардиомиопатией;
- больные с синдромом удлиненного интервала QT;
- больные с синдромом Brugada;
- больные с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией.

Как отметил профессор Г.П. Арутюнов, выбор препаратов для эффективного снижения риска ВСС должен производиться с учетом данных наиболее современных исследований и метаанализов, поскольку в противном случае в выборку могут попасть препараты, от использования которых для лечения ХСН кардиологи уже отказались. Так произошло, в частности, с исследованиями влияния бета-адреноблокаторов. Проведен метаанализ, в который вошли исследования (28 работ), посвященные метопрололу, бисопрололу и карведилолу<sup>4</sup>. Проанализировав более 14 тысяч случаев, исследователи пришли к выводу о том, что все эти препараты снижают риск ВСС, однако лишь на фоне приема бисопролола различия в смертности оказались статистически достоверными. Метаанализ также показал, что результат исследований эффективности бета-адреноблокаторов напрямую зависит от количества включенных в исследование мужчин, и если доля мужчин была менее 70%, высокой эффективности достичь не удалось.

На сегодняшний день эффективность бета-адреноблокаторов в плане снижения риска ВСС доказана для нескольких групп пациентов, к которым относятся:

- пациенты с ишемическим и неишемическим генезом ХСН;
- пациенты с синдромом удлиненного QT;
- пациенты с аритмогенной дисплазией правого желудочка;
- пациенты с аортальным стенозом.

При назначении препаратов предпочтение должно отдаваться средствам с длительным периодом полувыведения, защищающим пациента от развития ишемии миокарда в ранние утренние часы (рис. 5). У больных с поражениями почек и со сниженной скоростью клубочковой фильтрации период полувыведения препарата увеличивается и, соответственно, должна изменяться кратность приема, то же относится и к больным с поражениями печени с асцитом или без такового.

Терапию препаратами группы бета-адреноблокаторов не следует начинать при исходно нестабильном состоянии пациента с ХСН, требующем, например, в/в введения диуретиков и препаратов с положительным инотропным действием.

С целью изучения безопасности и эффективности лечения ХСН на начальной стадии с использованием монотерапии бета-адреноблокатором (препарат Конкор) по сравнению с монотерапией ингибиторами АПФ (эналаприлом) было проведено исследование CIBIS III (The Third Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study – Третье исследование бисопролола при сердечной недостаточности). В ходе исследования одна группа пациентов начинала лечение с терапии препаратом Конкор, к кото-

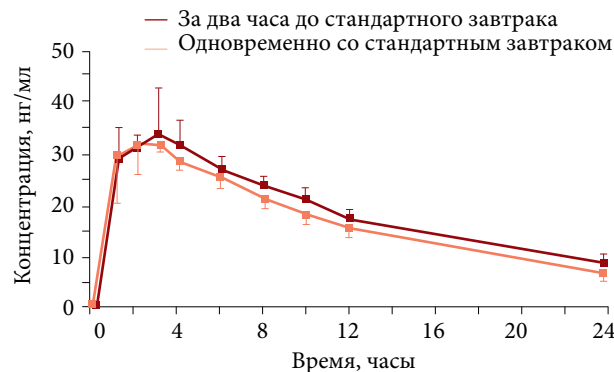


Рис. 5. Влияние приема пищи на динамику концентрации бисопролола в плазме\*

\* Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol // J. Cardiovasc Pharmacol. 1986. Vol. 8. Suppl. 11. P. 16–20.

рому спустя 6 месяцев добавлялся эналаприл; во второй группе пациентов препаратом стартовой терапии являлся эналаприл. В ходе работы было показано, что стратегия «Конкор – первый» увеличивает выживаемость в ранней фазе исследования (рис. 6)<sup>5</sup>, позволяя впоследствии большему числу пациентов получить эффект от комбинированной терапии. Однако в целом результаты исследования CIBIS III поддерживают концепцию свободного выбора, оставляя за лечащим врачом право решать, начинать терапию с бета-адреноблокатора или ингибитора АПФ. Первый вариант целесообразнее назначать при лечении пациентов с тахикардией, инфарктом миокарда в анамнезе, аритмиями и почечной недостаточностью, второй вариант предпочтителен для больных с брадикардией.

Результаты исследования CIBIS III также продемонстрировали, что в группе, в которой использовалась стратегия «Конкор – первый», достоверно снизилось число внезапных смертей в течение года наблюдения (рис. 7).

<sup>4</sup> He Y.M., Yang X.J., Zhao X., Cheng X.J., Xu H.F., Qian Y.X., Li X.  $\beta$ -Blockers in heart failure: benefits of  $\beta$ -blockers according to varying male proportions of study patients // Clin. Cardiol. 2012. Vol. 35. № 8. P. 505–511.

<sup>5</sup> Willenheimer R., Erdmann E., Follath F., Krum H., Ponikowski P., Silke B., Van Veldhuisen D.J., Van De Ven L., Verkenne P., Lechat P. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III // Eur. J. Heart Fail. 2004. Vol. 6. № 4. P. 493–500.

ХII конгресс «Сердечная недостаточность» – 2012



Рис. 6. Выживаемость участников исследования CIBIS III в течение года\*

\* Адаптировано по [5].



Рис. 7. Сравнение частоты внезапной сердечной смерти в различных группах исследования CIBIS III в течение года

Селективность бета-адреноблокаторов напрямую зависит от дозы препарата и проявляется лишь при использовании низких доз: по мере увеличения количества препарата в организме он начинает блокировать бета-адренорецепторы, расположенные не только в сердце, но и в других органах. Однако селективные бета-адреноблокаторы в низких дозах меньше влияют на периферические сосуды и бронхи, а также не вызывают гипогликемию. Наиболее кардиоселективным из современных бета-адреноблокаторов считается бисопролол, два других

распространенных бета-адреноблокатора (карведилол и небиволол) характеризуются также способностью к вазодилатации. Достоверной разницы между этими препаратами с точки зрения влияния на риск ВСС, согласно последним данным, не существует.

Бета-адреноблокаторы обладают высшим уровнем доказательности (Ia) именно как средства для профилактики ВСС, то же относится и к ингибиторам АПФ, препаратам, способным, согласно метаанализу, проведенному M.J. Domanski и соавт., на 20% снизить риск ВСС<sup>6</sup>.

Безопасность и эффективность высоких и низких доз ингибиторов АПФ были подтверждены многочисленными исследованиями, в частности результатами исследования ATLAS (Assessment Of Treatment With Lisinopril And Survival – Исследование терапии лизиноприлом и выживаемости)<sup>7</sup>, в ходе которой были выделены следующие предикторы ВСС:

- ишемическая этиология ХСН;
- прием длительно действующих нитратов;

- лечение ингибиторами АПФ до начала исследования (тяжелое течение болезни).

Выявлены факторы, снижающие риск ВСС, ими оказалась не дозировка ингибиторов АПФ, а прием бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов.

Представители другой фармацевтической группы – антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) – в исследованиях, где ВСС рассматривалась бы как первичная конечная точка, не изучались, однако в работах OPTIMAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan – Оптимальная терапия АРАII при инфаркте миокарда) и VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial – Валсартан в исследовании лечения инфаркта миокарда) определено влияние сартанов на риск ВСС, а именно, установлено, что лозартан на риск ВСС статистически достоверного влияния по сравнению с каптоприлом не оказывает. Фактически это означает, что сартаны могут использоваться для профилактики ВСС как препараты, идентичные по эффективности ингибиторам АПФ.

**Заключение**

**Н**егативное влияние на жизненный прогноз осложненных сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек сегодня может быть существенно уменьшено благодаря своевременному и адекватному назначению лекарственных средств, как инновационных, так и проверенных временем. Так, современный препарат Феринъект помогает бороться с анемией, нередко развивающейся у пациентов с ХСН, а хорошо известный российским врачам препарат варфарин способен умень-

шить риск развития тромбозов. Применение последнего, впрочем, должно осуществляться в соответствии с результатами наиболее актуальных научных исследований, поскольку только так можно сократить риск развития нежелательных явлений и сделать применение варфарина наиболее эффективным. Препарат Конкор при использовании правильной стратегии применения у больных ХСН также способен существенно снизить риск ВСС, сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. ☺

<sup>6</sup> Domanski M.J., Sakseena S., Epstein A.E., Hallstrom A.P., Brodsky M.A., Kim S., Lancaster S., Chron E. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators // JACC. 1999. Vol. 34. № 4. P. 1090–1095.

<sup>7</sup> Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K., Cleland J.G., Massie B.M., Rydén L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial // Heart. 2003. Vol. 89. № 1. P. 42–48.