

Медикаментозная терапия у больных приобретенным аортальным стенозом

Р.А. Абдуева, В.В. Самойленко, В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Pharmaceutical therapy in patients with acquired aortic stenosis

R.A. Abueva, V.V. Samoylenko, V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Протезирование аортального клапана в настоящее время остается единственно эффективным методом лечения выраженного аортального стеноза (АС), протекающего с тяжелой симптоматикой. Решение о терапевтическом ведении больного принимается в случае либо абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания), либо при отказе больного от оперативного лечения по материальным соображениям или из-за суеверия и психологических особенностей. Возможности медикаментозного лечения в настоящее время ограничены; оно мало влияет как на функциональный класс сердечной недостаточности, так и на летальность. В статье рассмотрены основные группы препаратов, используемых у больных АС.

Ключевые слова: стеноз устья аорты, лечение, медикаментозная терапия.

At present, aortic valve prosthetic surgery remains the only effective therapeutic method in severe aortic stenosis (AS) with aggravated clinical course. Pharmaceutical therapy is used in case of absolute contraindications for the surgery (severe comorbidity), or patient's refusal (financial reasons, superstitions, psychological traits, etc.). Pharmaceutical therapy potential is rather modest at the moment, in regard to heart failure functional class or lethality. The authors describe the principal drug groups used in AS patients.

Key words: Aortic stenosis, treatment, pharmaceutical therapy.

Стеноз устья аорты (АС) – тяжелое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). С увеличением продолжительности жизни населения частота распространения этого порока в популяции увеличивается. Известно, что медиана выживаемости при тяжелом АС с клиническими проявлениями составляет < 5 лет [1]. Распространенность АС – 3%-7% [2]. С возрастом частота диагностики данного порока возрастает. Среди более чем 500 пожилых людей, вошедших в Helsinki Ageing Study, умеренная кальцинация аортального клапана (АК) определялась в 40% случаев, выраженная – в 13%. 5% обследованных в возрасте ≥ 75 лет имели умеренный или выраженный АС; критический АС был обнаружен у 2,9% больных в возрастной группе 75-86 лет [3].

В отечественной литературе традиционно рассматривали три основные причины приобретенного АС: ревматизм, инфекционный эндокардит и атеросклероз [4-8]. За рубежом придерживаются иной точки зрения. Среди основных причин АС у взрослых рассматривают: кальцификацию и дистрофические

изменения нормального АК; кальцификацию и фиброз врожденного двустворчатого АК; ревматическое поражение АК [9]. Третьим фактором называют изолированный кальциноз АК [10]. Приводят три основных причины АС в том же порядке: врожденные изменения, ревматический эндокардит створок АК и идиопатический кальцифицированный АС [11].

В норме у взрослого человека площадь отверстия АК составляет ~ 3,0-4,0 см² [12]. В зависимости от площади отверстия АК выделяют: легкий АС – площадь отверстия АК > 1,5 см²; умеренный АС – площадь отверстия АК 1,0-1,5 см²; тяжелый АС – площадь отверстия АК < 1,0 см² [13]. Однако некоторые пациенты с тяжелым АС остаются бессимптомными, в то время как у других, с умеренным АС, возникают клинические признаки заболевания.

Решение вопроса о тактике лечения больного (показано ли в настоящее время хирургическое вмешательство) основывается в большей степени на отсутствии или наличии симптоматики, чем на абсолютных значениях площади отверстия АК или гради-

ента давления на АК [12]. До появления клинических симптомов АС от проведения оперативной коррекции порока рекомендовано воздержаться. У многих пациентов с бессимптомным тяжелым АС в течение нескольких лет развивается клиническая симптоматика заболевания, что требует хирургической коррекции порока. В одном из исследований с участием 113 больных с бессимптомным АС и максимальной скоростью трансортального потока по данным Допплеровского исследования > 4 м/с, появление ангинозных болей, одышки, синкопальных состояний было отмечено в 14% случаев через 1 год и в 38% случаев — через 2 года [14]. В другом исследовании, включившем в себя 123 больных с бессимптомным АС, частота развития клинической симптоматики в течение 3 лет в общей группе составила 38%, а в группе с максимальной скоростью трансортального потока по данным Допплеровского исследования > 4 м/с — 79% [15]. Таким образом, пациенты с бессимптомно протекающим, но гемодинамически выраженным АС должны постоянно наблюдаться, и оперативное вмешательство должно быть предпринято с появлением у них симптомов.

Рекомендации относительно физической активности (ФА) и нагрузок (ФН) у данной категории больных состоят в следующем. Больным с легким АС без клинических проявлений заболевания не рекомендовано ограничение ФА, возможно их участие в соревновательных видах спорта. Больные с умеренным АС должны избегать соревновательных видов спорта, требующих значительных динамических или статических мышечных усилий, остальные виды ФН могут быть позволены этим больным, но рекомендуется провести тестовые ФН, прежде чем пациент приступит к физическим упражнениям. Больным с тяжелым АС должно быть рекомендовано ограничение ФА до относительно низкого уровня [16].

Протезирование АК в настоящее время остается единственно эффективным методом лечения АС, протекающего с тяжелой симптоматикой.

Решение о терапевтическом ведении больного принимается в случае либо абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания), либо при отказе больного от оперативного лечения по материальным соображениям или из-за суеверности и психологических особенностей. Возможности медикаментозного лечения в настоящее время ограничены, и они мало влияют как на функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), так и на летальность. При появлении симптомов или при уменьшении площади аортального отверстия $< 1,0$ см², больному относительно противопоказаны такие чрезвычайно распространенные группы препаратов, как нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК).

Консервативная терапия пациентов с АС нап-

равлена на: профилактику инфекционного эндокардита; замедление скорости прогрессирования АС; воздействие на симптомы заболевания, в т.ч., развивающегося у пациентов СН; лечение сопутствующей патологии.

Профилактика инфекционного эндокардита

Единственным, доказанным на сегодня, методом консервативной терапии является профилактика инфекционного эндокардита [17]. Проведено несколько небольших исследований, подтвердивших пользу от профилактики инфекционного эндокардита [18,19]. Однако до настоящего времени не было выполнено ни одного крупного, контролируемого, клинического исследования, которое бы подтвердило эффективность профилактики не только у лабораторных животных, но и у людей. Считают, что профилактика инфекционного эндокардита должна осуществляться при выполнении различных стоматологических, диагностических и/или лечебных процедур, затрагивающих дыхательную систему, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты [12,20-22]. Основными антибактериальными препаратами для профилактики эндокардита являются — аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), линкозамиды (клиндамицин), цефалоспорины (цефалексин, цефазолин), макролиды (азитромицин, кларитромицин), аминогликозиды (гентамицин), антибиотики группы гликопептидов (ванкомицин).

Профилактика ревматической лихорадки

Первичная профилактика состоит в скорейшей диагностике и начале терапии, чаще всего бензатинпенициллином G, феноксиметилпенициллином или же эритромицином эстолатом/этилсукцинатом.

Пациенты с эпизодами ревматической лихорадки в анамнезе являются группой высокого риска в развитии повторных приступов ревматической лихорадки. Поэтому вторичная профилактика возвратной ревматической лихорадки служит важной составляющей в ведении таких пациентов. Эффективной рассматривается длительная антимикробная профилактика бензатинпенициллином G, феноксиметилпенициллином, сульфадиазином, эритромицином [12].

Замедление скорости прогрессирования АС

Неоднократно предпринимались попытки замедления скорости прогрессирования АС путем модификации факторов риска (ФР) заболевания, в частности уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Наибольший успех был достигнут при назначении таким больным препаратов из группы статинов — ингибиторов гидроксиметил-глутарил-коэнзим А-редуктазы. Во многих исследованиях было показано, что средняя скорость прогрессирования АС выражается в уменьшении площади отверстия АК на $0,1$ см² в год [23-26]. В исследовании с участием 174 пациентов с легким и умеренным атеросклеротическим АС было показано, что в группе больных, получавших статины, отмечено 45% замедление прогрессирования АС (до $0,06$ см² в год), и это замедление статисти-

чески значимо [27]. Были проведены и другие исследования, подтвердившие замедление прогрессирования АС на фоне приема статинов [28-30]. Однако это были небольшие, нерандомизированные исследования. Сохранялась необходимость в проведении проспективных, рандомизированных исследований, оценивающих вклад статинов и других липид-снижающих факторов у больных АС, с гиперхолестеринемией (ГХС) и без нее, для изучения роли липид-снижающих и не связанных с липидами механизмов замедления прогрессирования АС. В 2005г были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах по липид-снижающей терапии у больных с атеросклеротическим АС; в исследовании включены 155 пациентов [31]. В ходе работы выяснено, что интенсивная липид-снижающая терапия 80 мг/сут. аторвастатина ежедневно не останавливает прогрессирования атеросклеротического АС и не приводит к его регрессии; сделан вывод, что назначение статинов не является обоснованным у больных АС, если у них нет других показаний к назначению липид-снижающей терапии. Тем ни менее, данное исследование не может отрицать небольшое, но потенциально значимое уменьшение скорости прогрессирования АС, а также улучшение в большинстве клинических конечных точек: изменение в скорости трансортального потока, степень кальцинирования АК. В настоящее время проводятся еще 3 проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования: RAAVE (Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium) [32] планируемая дата окончания сбора данных – сентябрь 2006; SEAS (Simvastatin + Ezetimibe in Aortic Stenosis) [33]; STAAS (Statin Therapy in Asymptomatic Aortic Stenosis), планируемая дата окончания сбора данных – январь 2009, которые должны помочь решить действительно ли статины и другие липид-снижающие факторы эффективны у больных АС. До получения результатов этих исследований вопрос об эффективности рутинного назначения статинов больным АС остается открытым.

Ингибиторы ИАПФ

ИАПФ длительное время считались противопоказанными больным АС, однако, в настоящее время предпринимаются попытки краткосрочного назначения пациентам этих препаратов, что привело к накоплению данных об эффективности их у данной категории больных. Известно, что уровень АПФ и ангиотензина II (АТ II) повышен у больных с атеросклерозом и АС [34], а АТ II играет центральную роль в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нарушении сократительной способности миокарда и развитии диастолической дисфункции в ответ на перегрузку давлением. Поэтому среди возможных положительных эффектов от применения ИАПФ рассматривают: уменьшение ГЛЖ, аритмий, улучшение диастолической функции, сохранение

функции ЛЖ [35]. ИАПФ являются вазодилататорами и таким образом понижают повышенное сосудистое сопротивление артериального русла. Следует иметь в виду, что данный эффект имеет как положительные – улучшение изгнания крови из ЛЖ, так и возможные отрицательные эффекты – увеличение градиента давления на АК. Другими действиями этой группы препаратов являются уменьшение гипертрофии миоцитов, снижение степени выраженности интерстициального фиброза и уменьшение задержки скорости проведения импульса в гипертрофированных миоцитах (за счет снижения сопротивления щелевых контактов и улучшения клеточной кооперации). Благодаря этим свойствам ИАПФ сокращают дисперсию рефрактерности миокарда и снижают уязвимость по отношению к геентру-аритмии. В одном из исследований, показано, что кратковременное назначение рамиприла в максимальной дозе до 7,5 мг 2 раза в день больным легким и умеренным АС, хорошо переносилось и сохраняло функцию ЛЖ [36]; прием каптоприла также хорошо переносился больными и не вызывал значительной гипотонии [37]. Было показано, что ИАПФ увеличивают уровень брадикинина, что в свою очередь приводит к высвобождению оксида азота (NO), улучшению эндотелиальной функции и уменьшению пролиферации эндотелиальных клеток [38]. Однако в исследовании не было отмечено значительной разницы в прогрессировании АС у больных, лечившихся и не лечившихся ИАПФ [28]. В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2005г, прием ИАПФ был связан с более медленным темпом прогрессирования кальциноза АК [39]. В 2004г были опубликованы результаты предварительного, рандомизированного, клинического испытания SCOPE-AS (Symptomatic Cardiac Obstruction – Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis), согласно которым, в целом больные с клиническими проявлениями выраженного АС хорошо переносили прием эналаприла. Риск развития артериальной гипотонии оказался повышенным при наличии застойной СН с умеренным снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и исходно низким систолическим артериальным давлением (САД). В остальных случаях применение эналаприла статистически значимо улучшало переносимость ФН и уменьшало одышку [40]. Таким образом, необходимо дальнейшее проведение других проспективных, рандомизированных исследований с использованием более «жестких» клинических конечных точек, которые оценили бы результаты терапии ИАПФ у данной категории больных, прежде чем будет сделан вывод о возможной их неэффективности.

Несмотря на положительные эффекты от назначения ИАПФ, следует отметить необходимость тщательного отбора пациентов, непрерывного мониторинга их при попытке назначения этих препаратов [41].

Вазодилататоры

В течение последнего времени предпринимаются попытки краткосрочного назначения пациентам с АС вазодилататоров (помимо рассмотренных выше ИАПФ) – празозина, гидралазина, нитропруссидов. С одной стороны, изгнанию крови из ЛЖ препятствует само суженное отверстие АК, поэтому уменьшение периферического сосудистого сопротивления (ПСС) не будет приводить к значительному увеличению сердечного выброса (СВ), а уменьшение его увеличит градиент давления на АК и усилит степень АС. С другой стороны, если сопротивление току крови, оказываемое самим суженным отверстием небольшое и основное затруднение кровотока связано с высоким ПСС, тогда уменьшение ПСС приведет к увеличению СВ и, в некоторых случаях, уменьшению градиента на АК [42]. В одном из исследований показано, что назначение нитропруссидов больным с тяжелым АС и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ может значительно улучшить СВ без значительных побочных явлений [43]. Тем не менее, следует учитывать возможное развитие гипотензии на фоне назначения вазодилататоров и относиться к их назначению очень осторожно (особенно при критическом АС); пациенты, которым назначают вазодилататоры, должны быть тщательно отобраны, находиться под инвазивным мониторингом и лечиться в условиях блока интенсивной терапии [41,44,45].

Препараты с положительным инотропным действием

Еще одним способом увеличения СВ является назначение препаратов с положительным инотропным действием, например, добутина или сердечных гликозидов [42,44]. Но увеличение ФВ с помощью добутина у больных с тяжелым АС приводит наряду с этим и к увеличению градиента на АК. Таким образом, СВ может увеличиваться лишь незначительно [42]. Сердечные гликозиды применяются у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ, а также при фибрилляции предсердий (ФП).

Лечение аритмий

ФП наблюдается у 10% пациентов с выраженным АС. Во время мерцательной аритмии (МА), частый желудочковый ритм может спровоцировать развитие стенокардии. Потеря предсердного компонента диастолы и последующее за этим резкое снижение СВ может вызвать серьезную гипотензию. Поэтому ФП следует быстро купировать, обычно кардиоверсией [12,41]. При невозможности восстановления синусового ритма, для контроля частоты сердечных

сокращений (ЧСС) показаны сердечные гликозиды [12,45]. Наряду с наджелудочковыми аритмиями у большинства пациентов с АС могут наблюдаться желудочковые нарушения ритма (ЖНР). Наиболее показанным является назначение антиаритмических препаратов III класса, таких, как амиодарон, поскольку они пролонгируют реполяризацию миокарда, уменьшают дисперсию рефрактерности и не оказывают существенного влияния на сократительную способность миокарда [41]. Однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается, что роль антиаритмической терапии амиодароном по предотвращению внезапной сердечной смерти (ВСС) остается неясной [46].

Назначение препаратов других групп

Этот вопрос остается при АС недостаточно изучен. Рассмотрим некоторые группы. β -адреноблокаторы и антагонисты кальция у больных АС могут усиливать симптомы СН, однако полностью от них нельзя отказываться из-за частого наличия у таких больных приступов стенокардии, но использовать их в этих случаях надо очень осторожно и в небольших дозах [12,46]. Нитратов также следует по возможности избегать из-за опасности снижения преднагрузки и последующего падения АД [46], но если основным симптомом АС является возникновение стенокардии, то, возможно осторожное назначение нитратов может дать положительный результат [12]. Необходимо избегать массивного диуреза (особенно при отсутствии правожелудочковой недостаточности), что может привести к дальнейшему падению СВ, но при присоединении правожелудочковой недостаточности (если пациент переживает период быстрого развития легочной гипертензии) используют традиционный комплекс в виде диуретической (разгрузочной) терапии; при этом следует помнить о нежелательности форсированного диуреза [12,46].

Таким образом, протезирование АК на сегодня остается единственно эффективным методом лечения тяжелого АС, протекающего с отчетливой симптоматикой. Консервативная терапия может лишь служить «мостиком» к оперативному лечению или использоваться в случае невозможности хирургической коррекции порока, т.к. АС является одним из пороков, наиболее плохо поддающихся медикаментозной терапии. За исключением профилактики инфекционного эндокардита возможности медикаментозного лечения изучены недостаточно, что, безусловно, требует в дальнейшем проведения больших клинических исследований в этой области.

Литература

1. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. The first study indicating the natural progression of patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(1Suppl): 61-7.
2. Carabello B. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 677-82.
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvi R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic sample of a random population. *JACC* 1993; 21: 1220-5.
4. Болезни сердца и сосудов. Под редакцией Чазова Е.И. Москва «Медицина» 1992.
5. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. Москва «Медицина» 1986.
6. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Москва «Медицина» 1989.

7. Воробьев А.И. Справочник практического врача. Москва «Баян» 1994.
8. Цукерман Г.И., Бураковский В.И. Пороки аортального клапана. Москва «Медицина» 1972.
9. Kelly DP, Fry TA. Heart failure. Manual of Medical Therapeutics. Ed. M.Woodley and A.Whelan. Boston 1992.
10. Goldstein JA. Aortic stenosis. Essentials of Cardiovascular Medicine. Ed. M.Freed and C.Grines. Birmingham 1994.
11. Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia 1988.
12. Bonow RO, Carabello B, de LA, Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation 1998; 98: 1949-84.
13. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: an update. JACC 1989; 14: 1-23.
14. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. JACC 1990; 15: 1012-7.
15. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise pre-dictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
16. Cheitlin MD, Douglas PS, Parmley WW. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 2: acquired valvular heart disease. JACC 1994; 24: 874-80.
17. Carabello BA, Crawford FAJr. Valvular heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 32-41.
18. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. Am J Med 1990; 88: 131-6.
19. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W, Loogen F. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. Eur Heart J 1987; 8: 379-81.
20. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Executive Summary. Eur Heart J 2004; 25(Issue 3): 267-76.
21. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Full Text. Eur Heart J 2004; 25: 1-37.
22. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. Circulation 1997; 96: 358-66.
23. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
24. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. JACC 1989; 13: 545-50.
25. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, et al. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. JACC 1995; 25: 305-10.
26. Peter M, Hoffmann A, Parker C, et al. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease. Chest 1993; 103: 1715-9.
27. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. Circulation 2001; 104: 2205-9.
28. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation 2004; 110: 1291-5.
29. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. JACC 2002; 40: 1723-30.
30. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. Lancet 2002; 359: 1125-6.
31. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 2389-97.
32. Moura L, Zamorano J, Ferreira A, et al. Effects of Statin Therapy in Aortic Stenosis Progression. JACC 2005; 45(3): 358(A).
33. Rossebo A, Pederson T, Skjaerpe T. Design of the Simvastatin and Szetimide in Aortic Stenosis (SEAS) Study. Atherosclerosis 2003; 170(4): 253.
34. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation 2002; 106: 2224-30.
35. Routledge HC, Townend JN. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? J Hum Hypertens 2001; 15: 659-67.
36. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. J Investig Med 2004; 52(3): 185-91.
37. Martinez Sanchez C, Henne O, Arceo A, et al. Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis. Arch Inst Cardiol Mex 1996; 66: 322-38.
38. Lonn E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2002; 4: 363-72.
39. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in Aortic Valve Calcium. Arch Intern Med 2005; 165: 858-62.
40. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis. Am Heart J 2004; 147: L1-8.
41. Шостак Н.А., Карпова Н. Ю., Рашид М. А., Пискунов Д. В. Аортальные пороки сердца в практике ревматолога: аортальный стеноз. Cons Med 2003; 5(11): 14-6.
42. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation 2002; 105(15): 1746-50.
43. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med 2003; 348: 1756-63.
44. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis - improving diagnosis and treatment. N Engl J Med 2003; 348: 1735-6.
45. Маколкин В.И. Лечение недостаточности кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца. В мире лекарей 1998; 2: 5-8.
46. Task Force Report. Sudden Cardiac Death. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.

Поступила 15/09-2006
Принята к печати 24/10-2006