

Эффективность и безопасность применения β -адреноблокаторов у лиц с сердечно-сосудистой патологией в периоперационном периоде

Л.И. Кательницкая*, Л.А. Хаишева*, И.И. Кательницкий**, О.А. Усманова*

*Ростовский государственный медицинский университет, **Южный Окружной Медицинский Центр. Ростов-на-Дону, Россия

Post-operative efficacy and safety of beta-adrenoblockers in cardiovascular patients

L.I. Katelnitskaya*, L.A. Khaisheva*, I.I. Katelnitsky **, O.A. Usmanova*

* Rostov State Medical University, ** Southern Region Medical Center. Rostov-na-Donu, Russia

Цель исследования. Оценка эффекта периоперационной блокады β -адренергических рецепторов метопрололом IR на частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, прогрессию атеросклероза.

Материалы и методы. Рандомизировано 60 больных: I группа – больные, которым проводилась реконструктивная операция и базовая терапия. II группа – пациенты, которые за 2 недели до операции и в течение 30 дней после получали β -блокатор метопролол. Всем больным были выполнены суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и АД, исследовались сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, углеводный и липидный обмены.

Результаты. Оценка сердечно-сосудистых событий в конце исследования показала, что у пациентов I группы они встречались в 5 раз чаще, нежели во II группе. По данным СМ ЭКГ прием метопролола способствовал статистически значимому сокращению эпизодов ишемии миокарда на 43%, снижая их продолжительность на 49%. В процессе лечения у больных обеих групп количество тромбоцитов достоверно не изменилось и осталось в пределах физиологической нормы, однако произошла нормализация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов на фоне приема β -блокатора. Через 30 дней лечения у пациентов обеих групп липидограммы не имели различий и не изменились.

Заключение. Метопролол в дозе 50-200 мг эффективно снижает риск периоперационных событий при реконструктивных операциях на сосудах, уменьшает риск появления нарушений сердечного ритма, стабилизирует АД и частоту сердечных сокращений, не влияет отрицательно на углеводный и липидный обмены.

Ключевые слова: Атеросклероз нижних конечностей, β -адреноблокаторы, периоперационные события.

Aim. To assess effects of post-operative beta-adrenoblockade with metoprolol IR on the myocardial infarction and stroke incidence, as well as on atherosclerosis progression.

Material and methods. Sixty patients were randomized into two groups: Group I received basis therapy before and after reconstructive operation; Group II was additionally administered a beta blocker metoprolol therapy, starting 2 weeks before and lasting for 30 days after the intervention. In all participants, 24-hour blood pressure (BP) and ECG monitoring was performed, and vascular-platelet hemostasis, lipid and carbohydrate profiles were assessed.

Results. At the end of the study, cardiovascular event incidence in Group I was by 5 times higher than in the Group II. According to 24-hour ECG monitoring, metoprolol significantly decreased the number of ischemic episodes (by 43%), and their duration (by 49%). During the treatment, platelet count remained unchanged in both groups, staying at the physiological norm level. Parameters of vascular-platelet hemostasis parameters normalized only in Group II. After 30 days of treatment, lipid profiles did not change in any group.

Conclusion. Metoprolol, administered in the daily dose of 50-200 mg, effectively diminished the risk of post-operative complications after reconstructive vascular interventions, decreased arrhythmias risk, stabilized BP and heart rate levels, without any negative effects on lipid and carbohydrate profiles.

Key words: Atherosclerosis of lower extremities, beta-adrenoblockers, perioperative events.

© Коллектив авторов, 2004

e-mail: katelnitskaya@mail.ru; artlar@aanet.ru

Тел.: (8632) 35 79 79; факс: (8632) 35 98 98.

Атеросклероз — единственная болезнь, генетически предназначенная каждому человеку. Однако даже сегодня, когда пандемический характер распространения атеросклероза во всем мире совершенно очевиден, в России все еще продолжает недооцениваться роль атеросклероза как антипода здоровья. Современное учение о риске развития фатальных и нефатальных осложнений атеросклероза в зависимости от числа и выраженности факторов риска (ФР) позволяет понять, что средний возраст человека был бы достаточно большим, приближаясь к 100 годам, если бы человек не заболел атеросклерозом так рано и в такой быстро прогрессирующей форме [1].

Хронические облитерирующие заболевания аорты и артерий нижних конечностей, вызванные в большинстве случаев атеросклерозом, составляют более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии, что соответствует 2-3% от общей численности населения [13]. В исследовании EAS (Edinburgh artery study) 1990 [17] пациенты с перемежающейся хромотой составили 4,5% в возрастной группе от 55 до 74 лет, а асимптомные поражения имели место в 8% случаев. Показательно, что лечащие врачи только у 30-50% пациентов знали о наличии перемежающейся хромоты [4]. Главной особенностью этой патологии является неуклонно прогрессирующее течение, характеризующееся нарастанием выраженности перемежающейся хромоты и переходом ее в постоянный болевой синдром или гангрену, которая развивается у 15-20% больных.

Периоперационная летальность при ампутациях ниже колена составляет 5-10%, выше колена — 15-20%. Летальность в течение первых двух лет после ампутации колеблется в пределах 25-30%, а через 5 лет — 50-75%. После ампутации голени протезом пользуются через 2 года только 69,4% больных, а после ампутации бедра — всего 30,3% [15].

В связи с тем, что у больных с большим количеством сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др., повышен риск развития периоперационных гемодинамических осложнений — периоперационный инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), сложные нарушения сердечного ритма и проводимости.

Такие пациенты относятся к группе повышенного операционного риска. Что же следует

предпринять для уменьшения числа периоперационных осложнений? В исследовании Decrease (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group) 1992 оценивался эффект периоперационной блокады β -адренергических рецепторов на частоту смерти от коронарных событий и частоту нефатального ИМ в течение 30 дней после операции на сосудах у пациентов с высоким риском. С большой степенью достоверности было показано, что применение биспролола по сравнению с плацебо снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [10]. Проведенный Н.А. Козиоловой с соавт 2002 [9] фармако-экономический анализ длительного лечения больных биспрололом по сравнению с метопрололом IR показал, что лечение метопрололом IR экономит в 11 раз больше бюджетных средств, чем терапия биспрололом [9].

Цель исследования — оценка эффекта периоперационной блокады β -адренергических рецепторов метопрололом IR (Эгилорк®, фармацевтический завод Эгис АО, Венгрия) на частоту развития ИМ, МИ, прогрессирование атеросклероза.

Материалы и методы

Скрининг больных с мультифокальным атеросклерозом осуществлялся в поликлинике Ростовского ГМУ. Для рандомизации использовалась специальная компьютерная программа Biostat, имеющая базу с ограниченным количеством чисел ($n=200$). Четные числа из первой сотни соответствовали включению в группу больных, которым выполнена реконструктивная операция и проводилась базовая терапия (I группа, $n=30$). Любое число из второй сотни соответствовало включению во II группу ($n=30$) больных, которым за 2 недели до операции и в течение 30 дней после операции назначали кардиоселективный, липофильный, без внутренней симпатомиметической активности β -адреноблокатор (ББ) Эгилорк®.

Больные в группах были сопоставимы по возрасту, средний возраст — $53,8 \pm 9,3$ года и $52,1 \pm 8,7$ лет соответственно, распространенности ФР (курили 90% пациентов в группе стандартного лечения и 96,6%, лечившихся ББ), а также по наличию сопутствующей патологии: артериальная гипертония (АГ) у 80% больных, ИБС с дислипотеинемией (ДЛП) у 88,4%, сахарный диабет II типа (СД-2) у 11,7% обследованных. Вышеперечисленные заболевания были распространены с равной частотой в обеих группах.

Возможность ходьбы лежит в основе классификации А.Фонтейна хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по тяжести заболевания. Однако в настоящем исследовании была использована дополненная классификация Фонтейна, которая была впервые предложена в Документе Европейского соглашения по критической ишемии нижних конечностей 1989, Берлин [16]. При оценке артериальной недостаточности нижних конечностей имелось практически равное количество больных каждой стадии в обеих группах (таблица 1).

Таблица 1

Артериальная недостаточность нижних конечностей в сравниваемых группах больных

Стадии по Фонтейну	I (n=30)	II (n=30)
2б (пациент проходит менее 200 м)	5	4
3а характерно появление “боли покоя”, то есть боли, возникающей в горизонтальном положении, что вынуждает больного периодически опускать ногу вниз (до 3-4 раз за ночь)	6	3
3б (критическая ишемия) — появляется ишемический отек голени и стопы. Пациент вынужден опускать ногу более 3-4 раз за ночь	7	7
4а (критическая ишемия) — развиваются некротические изменения в пальцах стопы, когда есть перспектива сохранения в последующем опорной функции конечности	8	9
4б гангрена стопы или голени, требующая высокой ампутации	4	7

За 14 дней до операций больные II группы начинали принимать Эгиллок® в начальной дозе 50 мг. Каждые 3 дня доза увеличивалась на 50 мг до достижения суточной дозы 200 мг в 2 приема под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Лечение прекращалось при ЧСС <50 уд/мин и систолическом АД (САД) <100 мм рт.ст. После операции лечение Эгиллоком® продолжалось в той же дозе.

Безопасность влияния на липидный и углеводный обмены определялась по показателям липидограммы и гликемии. Сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза оценивали на основании определения количества тромбоцитов (Тп) в крови, используя для подсчета кровяных пластинок датчик «Piskale», с помощью методов, описанных З.С.Баркаган 1988 [2]; определяли спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТп), индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов (АТп-АДФ). Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов, АД и ЧСС. Все исследования выполнялись за 2 недели до операции, на 2-3 и 30 дни после операции. Суточное мониторирование (СМ) АД и электрокардиограммы (ЭКГ) проводилось до начала лечения и через 30 дней после приема препарата. При СМ АД использовали регистратор “Meditech” (Венгрия). Результаты обрабатывались с помощью программы Medibase. Интервал между измерениями АД в период бодрствования составлял 15 мин, в период сна — 30 мин [8].

При статистической обработке результатов использовался пакет программы Biostat и стандартный пакет программ Microsoft Excel — 2000. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия между значениями показателей при $p < 0,05$ [6].

Результаты и обсуждение

По результатам СМ АД и оценке средних значений АД обнаружено, что до лечения больные I группы исходно имели САД — $151,4 \pm 2,3$ мм рт.ст. и ДАД — $92,1 \pm 1,8$ мм рт.ст., которые были сопоставимы с данными, полученными у пациентов II группы: САД — $154,3 \pm 2,1$ мм рт.ст., ДАД — $94,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. ЧСС в сравниваемых группах также не отличалась и в среднем у всех обследуемых составила $72,2 \pm 1,7$ уд/мин (рисунок 1).

Через 30 дней после операции у больных I группы показатели АД имели достовер-

ную тенденцию к снижению и составили САД — $148,6 \pm 2,1$ мм рт.ст., ДАД — $91,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. Иная ситуация наблюдалась у пациентов II группы: произошла нормализация САД до $137,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. и ДАД до $87,2 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

О степени ночного снижения АД судили по суточному индексу (СИ). Последний определяли как соотношение разницы дневного и ночного АД к дневному АД, выраженному в процентах. Анализ результатов СМ АД показал высокую частоту различных нарушений циркадного ритма АД у 68,3% обследованных. Необходимо отметить, что число лиц с ночной АГ, чрезмерным и недостаточным снижением АД ночью было сопоставимо между группами. При анализе вариантов суточных ритмов АД у больных нормальное ночное снижение АД имело место только в 31,7% наблюдений (таблица 2).

Через 4 недели после операции у больных I группы не произошло никаких изменений в количестве ночных гипер- и гипотоников, недостоверно увеличилось число лиц с нормальным снижением АД ночью, уменьшилось

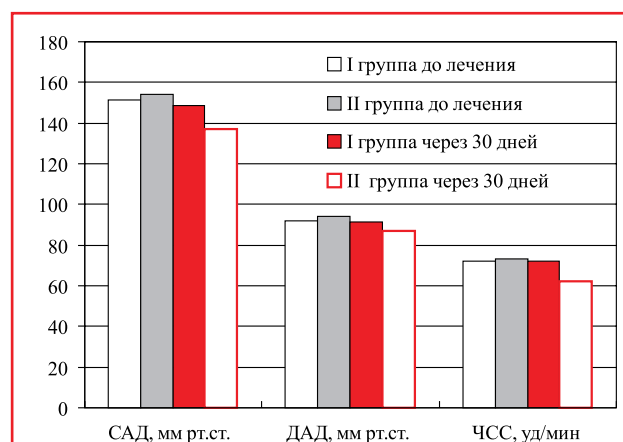


Рис. 1 Динамика АД и ЧСС до лечения и через 30 дней терапии в сравниваемых группах больных.

Таблица 2

Распределение больных I и II групп в зависимости от степени
ночного снижения АД до и после лечения

Тип, кривой АД	I группа (n=30)				II группа (n=30)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа
Dipper	30%	9	40%	3	33,3%*	10	73,3%*	22
Non-dipper	43,3%	13	33,3%	5	40%	12	16,7%	5
Night-peaker	16,7%	5	16,7%	10	13,35%	4	3,3%	1
Over-dipper	10%	3	10%	12	13,35%	4	6,7%	1

Примечание: * – отмечены достоверные различия между значениями сравниваемого показателя до и после терапии, $p < 0,05$.

количество ночных гипертоников ($p > 0,05$). Среди больных, лечившихся Эгилоком®, число пациентов с нормальным суточным ритмом АД возросло на 40% ($n=22$). При этом в 2,5 раза уменьшилось количество больных с нарушенным циркадным ритмом АД.

Известно, что важнейшую роль в генезе ГБ и развитии сердечно-сосудистых осложнений играет повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (СО ВНС), которое, как правило, связано с экзогенными факторами. Проявляется это увеличением ЧСС, сократимости миокарда, тонуса сосудов и, как следствие, ростом общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), увеличением тонуса емкостных сосудов [12]. β -адреноблокаторы – препараты, которые уменьшают выраженное патологическое влияние СО ВНС на организм, с чем связано их положительное влияние на нормализацию АД и ЧСС в группе пациентов, принимавших метопролол.

Действие ББ проявляется, когда ЧСС снижается не меньше, чем на 10 ударов в 1 минуту. В I группе ЧСС до и после лечения достоверно не изменилась и колебалась в пределах от 66 до 88 уд/мин, составив в среднем $72,5 \pm 1,4$ уд/мин (рисунок 1). У пациентов, лечившихся Эгилоком®, произошло достоверное снижение ЧСС с $73,1 \pm 1,5$ уд/мин до $62,3 \pm 1,3$ уд/мин. Чем больше ББ снижают ЧСС, тем более выражен их профилактический эффект [18].

Оценка сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней после операции показала, что у пациентов I группы они развивались в 5 раз чаще, нежели во II группе: 16 неблагоприятных эпизодов в группе контроля, против 3 в группе активного лечения. У больных, находившихся на традиционной терапии, частота развития ИМ достигла 30%, ишемический МИ был зарегистрирован в 20% случа-

ев, тромбоз мезентериальных сосудов – 3,3%. Среди пациентов, получавших ББ, частота ИМ составила 3,3%, МИ 6,6%, тромбозы мезентериальных сосудов отсутствовали.

Сделана попытка найти ответ на вопрос: почему при приеме ББ уменьшается число периоперационных осложнений? Установлено, что одним из основных звеньев патогенеза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является нейрогуморальная активация. Гиперактивность симпатoadреналовой системы (САС) у больных увеличивает смертность, поэтому медикаментозная блокада β -адренорецепторов может предотвратить разрушительное влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что уже к 4 дню терапии Эгилок® снижал количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина сублингвально. Степень выраженности антиангинального эффекта препарата имела тенденцию к увеличению к 30 дню терапии. Субъективное улучшение самочувствия в виде уменьшения утомляемости и одышки при нагрузке отметили 15 (50%) больных. В группе метопролола по сравнению с больными, не получавшими препарата, наметилась четкая тенденция к увеличению толерантности к физической нагрузке; по результатам теста с 6-минутной ходьбой она выросла на 9,8% ($p < 0,05$).

Согласно данным СМ ЭКГ, прием Эгилока® способствовал статистически значимому сокращению эпизодов ишемии миокарда на 43%, снижая их продолжительность на 49% и максимальную депрессию сегмента ST на $0,07 \pm 0,03$ мм по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что более выраженная динамика касалась эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ), число эпизодов ББИМ уменьшилось на 64%, тогда как число эпизодов болевой ишемии на 36% ($p < 0,05$). Свойство метопролола вызывать регрессию, главным образом эпизодов ББИМ,

Динамика клинических показателей и результатов СМ ЭКГ

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)	
	До лечения	30-й день лечения	До лечения	30-й день лечения
Дистанция пути за 6 минут, м	398,3±25,7	374±33,5	388,4±31,4	432±27,4
Эпизоды ишемии миокарда	9,3±1,9	9,2±1,8**	9,6±1,4	5,3±1,2*
Болевые эпизоды ишемии миокарда	6,7±0,5	6,4±0,5**	6,2±0,6	4,1±0,1*
Безболевые эпизоды ишемии миокарда	3,2±0,4	3,1±0,4**	2,9±0,2	0,9±0,3*
Длительность ишемии, мин	29,4±1,5	28,2±1,2**	27,4±1,3	12,4±0,6*
Максимальная депрессия сегмента ST, мм	0,19±0,06	0,18±0,04**	0,17±0,05	0,09±0,03*

Примечание: * – достоверные различия между значениями соответствующих показателей в группах до и после лечения, $p < 0,05$; ** – достоверные различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах, $p < 0,05$.

имеет несомненное преимущество по сравнению с другими антиангинальными препаратами. Полученные результаты не противоречат данным Л.Б.Лазебника с соавт. 1997 [11], отметившими сходные положительные эффекты метопролола у больных ИБС пожилого и старческого возрастов. У больных I группы со стандартной терапией количество эпизодов ишемии, их длительность достоверно не изменились.

В патогенезе острого ИМ, МИ, тромбоза мезентериальных сосудов и других расстройств кровоснабжения органов и тканей значительное место занимают атеросклеротические поражения сосудов с нарушением целостности интимы, дисбаланс свертывающей и антисвертывающей систем крови и нарушения реологических свойств крови. Эти процессы тесно связаны друг с другом [7]. В нарушении реологии крови АТц играет определяющую роль [3]. При атеросклеротическом поражении сосудов различной локализации имеют место гиперкоагуляционные изменения за счет повышения адгезивной и агрегационной активности Тц, увеличения плазменных прокоагуляционных факторов: фибриногена, фибринстабилизирующего фактора, появления фибрин-мономерных комплексов, снижения активности антикоагулянтов и угнетения фибринолиза [5].

Касаясь интимных механизмов тромбообразования, необходимо отметить, что чаще пусковую роль в процессе адгезии Тц играет повреждение интимы кровеносных сосудов, например, в области атероматозной бляшки. Наряду с адгезией происходит процесс АТц. Первичный стимул к агрегации дает коллаген, выделяющийся из стенки поврежденного сосуда. В еще большей степени этому способствует АДФ. АДФ играет ключевую роль в АТц

под воздействием любых веществ. Когда АДФ соединяется со специфическим рецептором на поверхности Тц, то одновременно активируются рецепторы фибриногена, что создает условия для соединения фибриногена и Тц. Активация Тц вызывает в последующем высвобождение различных веществ, включая АДФ, из гранул, что способствует второй волне агрегации [2].

Учитывая, что в группе больных, лечившихся ББ, количество периоперационных осложнений достоверно меньше, чем среди больных, принимавших стандартную терапию, можно предположить, что Эгилонк® должен оказывать положительное влияние на агрегационные свойства Тц и атеросклеротический процесс.

В процессе лечения у больных обеих групп количество Тц достоверно не изменилось и осталось в пределах физиологической нормы. В начале лечения у больных I и II групп САТц, АТц - АДФ достоверно превышали контрольные значения у здоровых людей. Через 30 дней терапии в обеих группах наметилась тенденция к снижению САТц: в I группе на 30,5% ($p > 0,05$); во II

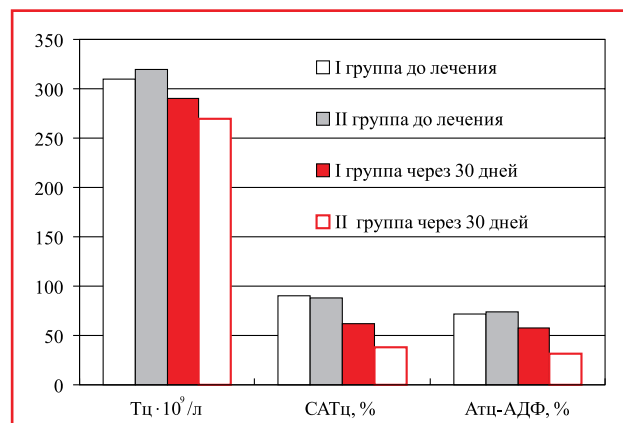


Рис. 2 Динамика агрегационной способности тромбоцитов.

— на 50,4% ($p < 0,05$). АТц - АДФ в I и во II группах снизилась. Однако достоверно значимые показатели установлены лишь у больных, получавших ББ. Все вышесказанное свидетельствует о нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов на фоне приема метопролола.

ББ снижают чувствительность к инсулину и усугубляют ДЛП. Однако негативные эффекты наблюдаются не у всех ББ. В двойном слепом исследовании по изучению влияния бисопролола и лизиноприла на инсулинорезистентность (ИР) зафиксировано, что этот показатель был лучше у бисопролола, чем у лизиноприла. Анализ результатов позволил сделать вывод о том, что наиболее благоприятное влияние на липидный спектр оказывают селективные ББ [14]. До лечения у больных I группы уровень глюкозы составил $5,7 \pm 1,8$ ммоль/л; после лечения — $5,2 \pm 1,7$ ммоль/л. У пациентов, лечившихся Эгилоком®, уровень глюкозы до лечения был $5,6 \pm 1,6$ ммоль/л, а через 30 дней терапии он составил $5,3 \pm 1,5$ ммоль/л. Между значениями показателя в сравниваемых группах достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Через 30 дней лечения у пациентов I и II групп содержание общего холестерина не изменилось, он не имел различий в сопоставимых группах: $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л до и $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л после стандартной терапии у пациентов I группы; $5,9 \pm 1,1$ ммоль/л до и $5,7 \pm 0,8$ ммоль/л после

затели липидного и углеводного обменов.

Литература

1. Аронов Д. М. Социальные аспекты атеросклероза и методы его лечения. РМЖ 2000; 8(7): 34-9.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва «Медицина» 1988; 528 с.
3. Бокарев И.Н., Щепотин В.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. Киев «Здоровье» 1989; 240 с.
4. Бураковский А.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Москва 1989; 750 с.
5. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. Москва «Ньюдиамед» 2004; 139 с.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
7. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. Киев «Здоровье» 1994; 256 с.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. Кардиология 1997; 9: 98-104.
9. Козиолова Н.А., Пермякова Ю.Н. Эффективность, безопасность и фармакоэкономический анализ лечения метопрололом больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Серд недостат 2002; 3(4): 183-5.
10. Круглый стол. Применение бета-блокаторов в лече-

ления Эгилоком® у больных II группы. Уровни липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и индекса атерогенности также не имели достоверных различий у обследуемых до и после терапии. Следует еще раз подчеркнуть, что различия между группами при оценке показателей липидного обмена отсутствовали. Это позволяет сделать вывод, что назначение Эгилока® не ухудшает основных показателей липидного обмена у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в периоперационном периоде.

Пациенты, принимавшие Эгилок®, хорошо переносили препарат, у них отсутствовали побочные эффекты, потребовавшие отмену препарата или приведшие к изменению качества жизни. Количество жалоб и их характер были сопоставимы между изучаемыми группами.

Выводы

- ✓ ББ — метопролол IR (Эгилок®) в дозе от 50 мг до 200 мг эффективно снижает риск периоперационных событий при реконструктивных вмешательствах на сосудах.
- ✓ Метопролол IR снижает частоту и длительность эпизодов ББИМ, риск развития нарушений сердечного ритма.
- ✓ Метопролол IR эффективно стабилизирует АД и ЧСС.
- ✓ Метопролол IR не ухудшает основные пока-

нии хронической сердечной недостаточности. Фокус на бисопролол. Кардиология 2000; 4: 91-104.

11. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О. Метопролол (корвитол 50 R) как средство лечения ишемической болезни сердца на фоне артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Клин геронт 1997; 4: 34-5.
12. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. Москва «Медицина» 1998; 305 с.
13. Покровский А.В., Кошкин В.М., Кириченко А.А. и др. Вазапостан (простагландин E1) в лечении тяжелых стадий артериальной недостаточности нижних конечностей. Пособие для врачей. Москва 1999; 16 с.
14. Терещенко С.Н., Акимов О.С. Использование бета-адреноблокаторов у больных с относительными противопоказаниями к их применению. Сердце 2002; 1(4): 180-2.
15. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. J Cardiovasc Surg 1989; 30: 50-7.
16. European Consensus Document on Critical Limb Ischaemia. Berlin 1989, March.
17. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol 1991; 20: 384-92.
18. Kjerhus J. Aterogenesis and the medical management of Atherosclerosis. Am J Cardiol 1986; 57: 2140-7.