

# Современные взгляды на возможности применения этиловых эфиров $\omega_3$ -полиненасыщенных жирных кислот 90% в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН

*О.А. Кисляк, А.В. Стародубова*

Первые сведения о положительном кардиопротективном эффекте  $\omega_3$ -полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega_3$ -ПНЖК) появились более 30 лет назад. В последующем данные были подтверждены результатами эпидемиологических и клинических исследований, продемонстрировавших, что чем больше  $\omega_3$ -ПНЖК в рационе, тем ниже уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2].

В начале 1980-х годов удалось разработать метод очистки и получения в виде этиловых эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (ЭПК и ДГК) и внедрить этот метод для широкого использования в клинической практике. Вслед за этим последовала целая серия работ, посвященных изучению роли этиловых эфиров ЭПК и ДГК, а также их комбинации, при этом особое внимание уделялось профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В подавляющем большинстве исследований было выявлено наличие кардиопротективного эффекта от приема этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК, снижение общей смертности и частоты сердечно-сосудистых событий [3].

Существенная роль этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК во вторичной профилактике ССЗ не вызывает сомнений. В исследовании GISSI-Prevenzione было установлено, что пероральный прием 1000 мг/сут  $\omega_3$ -ПНЖК в качестве дополнения к стандартной терапии (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антиромбоцитарные препараты,  $\beta$ -блокаторы, статины) является высокоэффективным средством для вторичной профилактики у взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Назначение  $\omega_3$ -ПНЖК позволяет достоверно снизить риск первичной конечной точки, включающей смертельный исход, нефатальный ИМ и нефатальный

инсульт, на 16%, а также различных вторичных конечных точек, включая смертельный исход, сердечно-сосудистую смерть и внезапную смерть. В целом можно говорить о том, что прием  $\omega_3$ -ПНЖК в течение 1 года позволяет спасти жизнь 4 из 1000 пациентов, перенесших ИМ. При этом следует подчеркнуть, что снижение риска обусловлено в первую очередь уменьшением частоты фатальных событий, прежде всего внезапной смерти, частота которой снижается на 45%. Кроме того, применение у постинфарктных пациентов высокоочищенных  $\omega_3$ -ПНЖК (Омакор) в дозе 1000 мг/сут в сочетании со стандартной терапией позволяет достоверно снизить концентрацию триглицеридов на 4,6%, общую смертность на 21%, а сердечно-сосудистую смертность приблизительно на 30% по сравнению с показателями группы контроля [5, 6, 13].

Особую группу пациентов составляют больные с сердечной недостаточностью (СН). Смертность больных СН в России, так же как и в других странах, даже несмотря на внедрение блокаторов нейрогуморальных систем, остается высокой. Например, ежегодная смертность больных СН I–IV функционального класса (ФК) составляет в среднем 12%, а 3-летняя – 36% [14]. У пациентов с IV ФК СН эффективность терапии снижается, и прогноз заболевания в этом случае наиболее тяжелый. Поэтому проведение профилактических и лечебных мероприятий, позволяющих замедлить прогрессирование нарушений кровообращения, у больных легкой и среднетяжелой СН имеет большое значение [15].

Ведущими причинами смерти пациентов с СН являются прогрессирование СН и возникновение жизнеугрожающих аритмий. Поэтому роль традиционных препаратов, прежде всего аспирина, для профилактики сердечно-сосудистой смерти, связанной с атеротромбозом сосудов (ИМ или инсульт), у таких пациентов не столь велика [15].

Несмотря на существование убедительных доказательств несомненной пользы от применения статинов для вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца, исследования, спланированные для того,

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

**Оксана Андреевна Кисляк** – профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии московского факультета.

**Антонина Владимировна Стародубова** – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета.

чтобы продемонстрировать аналогичные результаты и у пациентов с ХСН, не принесли ожидаемых результатов. Эффективность статинов в профилактике неблагоприятных исходов у больных СН, в том числе и ишемической этиологии, в крупномасштабных исследованиях CORONA и GISSI-HF не была подтверждена. Так, в контролируемом многонациональном исследовании розувастатина CORONA (The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) оценивали результаты воздействия 10 мг розувастатина на общую первичную конечную точку, включавшую сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. В исследование было включено 5000 пациентов в возрасте старше 60 лет с систолической СН. Хотя у пациентов, принимавших розувастатин, было отмечено достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу ССЗ по сравнению с группой плацебо, но положительного влияния на первичную конечную точку не было обнаружено [16]. Аналогичные результаты были получены и в итальянском плацебоконтролируемом исследовании GISSI-HF, в котором прием 10 мг розувастатина не позволил снизить частоту госпитализаций и не повлиял на первичную конечную точку – сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической СН (ХСН) [17]. Эти исследования продемонстрировали отсутствие ожидаемой эффективности статинов в лечении ХСН не только исключительно ишемической этиологии (CORONA), но и другой, в том числе неишемической, этиологии (GISSI-HF). Хотя у больных ХСН ишемической этиологии (исследование CORONA) применение розувастатина способствовало достоверному уменьшению риска госпитализаций, в том числе связанных с обострением ХСН, и, по данным ретроспективного анализа, суммарной частоты инфарктов и инсультов, несмотря на достоверное снижение уровня атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка и подтвержденную безопасность лечения розувастатином, ни в одном из исследований применение розувастатина в дозе 10 мг/сут (на фоне максимальной терапии ХСН) не приводило к улучшению прогноза больных ХСН независимо от этиологии. Считается, что у большого числа пациентов с далеко зашедшими терминальными стадиями заболеваний (у больных СН или у пациентов, нуждающихся в гемодиализе при хронической болезни почек) назначать статины для того, чтобы повлиять на исходы заболевания или смертность, не связанную со снижением сердечно-сосудистого риска, уже поздно.

В связи с имеющимися проблемами и трудностями в лечении пациентов с СН постоянно ведутся поиски новых эффективных препаратов для лечения СН. Важным событием последних лет, позволившим по-новому взглянуть на возможности применения этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% в лечении и профилактике ХСН, стала публикация результатов исследования GISSI [5, 13, 17]. Так, при post hoc анализе результатов исследования GISSI-Prevenzione было выявлено, что назначение 1 г этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК одинаково эффективно снижало общую смертность как у пациен-

тов со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ), так и у пациентов без дисфункции ЛЖ [19]. Более того, лечение оказалось наиболее эффективным и приводило к максимальному снижению риска внезапной сердечно-сосудистой смертности у пациентов со сниженной функцией ЛЖ.

В настоящее время широко обсуждаются результаты исследования GISSI-HF [17]. Это рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование, в котором, в частности, изучалась эффективность применения  $\omega_3$ -ПНЖК у пациентов с ХСН. Всего в исследовании участвовало 6975 пациентов в возрасте 18 лет и старше, имевших клинические симптомы ХСН любой этиологии II–IV ФК (по классификации NYHA). Все пациенты были рандомизированы в две группы, пациенты 1-й группы принимали 850–882 мг ЭПК-ДГК ежедневно, пациенты 2-й группы – плацебо. Период наблюдения составил в среднем 3,9 года. Всем пациентам рекомендовалось соблюдение здорового образа жизни и стандартная терапия ХСН в соответствии с данными доказательной медицины. Средний возраст пациентов был 67 лет (SD  $\pm$ 11), 2947 (42%) были старше 70 лет, 1516 женщин (22%). В момент включения в исследование у 4425 человек (63%) был II ФК, у 2365 (34%) – III ФК, у 185 (3%) – IV ФК (по NYHA). В то же время у 653 больных (9%) фракция выброса (ФВ) ЛЖ была больше 40%; курили 987 человек (14%), страдали артериальной гипертензией 3809 человек (55%), у 1974 человек (28%) был диагностирован сахарный диабет, у 610 человек (9%) были выявлены заболевания периферических артерий и у 256 (4%) – онкологические заболевания. В анамнезе у 2909 пациентов (42%) был перенесенный ИМ, у 2137 (31%) – коронарная реваскуляризация и у 497 (4%) – ишемическая болезнь сердца. Среди этиологических причин преобладала ХСН ишемического генеза – у 3467 пациентов (50%), на втором месте была дилатация – у 2025 пациентов (29%), на третьем артериальная гипертензия – у 1036 (15%); у 447 пациентов (6%) причины возникновения ХСН не были установлены. Большинство пациентов (6520 (93%)) принимали следующие препараты: ИАПФ и диуретики – 6260 пациентов (90%),  $\beta$ -блокаторы – 4522 (65%), спиронолактон – 2740 (39%) и антитромбоцитарные препараты – 4074 (58%) [17].

У пациентов, принимавших  $\omega_3$ -ПНЖК, отмечалось статистически значимое снижение риска, так, смертность снижалась на 9%, а комбинированная конечная точка, включавшая смертность и число госпитализаций в стационар по поводу ССЗ, – на 8%. За время наблюдения в общей группе 62% смертельных исходов было связано с ухудшением ХСН и возникновением жизнеугрожающих аритмий, и их число было значительно ниже в группе пациентов, принимавших  $\omega_3$ -ПНЖК, чем в группе плацебо. Практически в половине случаев снижение риска, связанное с лечением, было обусловлено снижением частоты желудочковых аритмий. Так, смертность, связанная с желудочковыми аритмиями, снижалась на 0,9% (при 1,8% снижения общей смертности), а число первых госпитализаций по поводу ССЗ,

связанных с желудочковыми аритмиями, снижалось на 1,0% (при 1,7% снижения общего числа первых госпитализаций по поводу ССЗ). В связи с тем, что смертность и частота госпитализаций у пациентов с ХСН очень велики, даже умеренное снижение относительного риска, связанное с приемом  $\omega_3$ -ПНЖК, приводило к предотвращению 18 случаев смерти и 17 госпитализаций по поводу ССЗ на 1000 пациентов, принимавших  $\omega_3$ -ПНЖК в течение 3,9 года [20]. Кроме того, положительное влияние на конечные точки позволяет предположить наличие у  $\omega_3$ -ПНЖК механизмов патофизиологического воздействия, позволяющих замедлять темпы прогрессирования ХСН.

Еще одной из проблем при ведении пациентов с СН является профилактика внезапной смерти и лечение аритмий. Возможности в этом плане у больных СН ограничены, так как многие антиаритмические препараты оказывают неблагоприятное влияние на функцию сердца и проаритмогенный эффект, риск которого при наличии поражения миокарда резко увеличивается [15]. Применение амиодарона, который считается относительно безопасным препаратом для пациентов с СН, не приводило к увеличению выживаемости таких больных в контролируемых клинических исследованиях. Более того, в исследовании SCD-HeFT амиодарон достоверно увеличивал риск смерти у пациентов с СН III ФК [21]. В исследовании ANDROMEDA новый антиаритмик III класса дронедазон также увеличивал смертность у пациентов с СН II–IV ФК, в связи с чем исследование было досрочно завершено [25].

На этом фоне описанные выше результаты, полученные в исследовании GISSI-HF и свидетельствующие о том, что частота желудочковых аритмий, связанная с ними смертность и число госпитализаций в группе пациентов, принимавших  $\omega_3$ -ПНЖК, были значительно ниже (на 17%), чем в группе плацебо, кажутся весьма оптимистичными. Кроме того, по данным метаанализа, прием  $\omega_3$ -ПНЖК (в средней дозе 3500 мг/сут) позволяет достоверно снизить частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 1,6 в 1 мин по сравнению с показателем при приеме плацебо. Этот эффект зависит от исходной ЧСС. Достоверное снижение ЧСС на 2,5 в 1 мин наблюдалось лишь в группе пациентов с исходной ЧСС больше 69 в 1 мин ( $p < 0,001$ ), и ЧСС не изменялась, если ее исходный уровень был меньше 69 в 1 мин [23].

Определенный интерес вызывают результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность добавления этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% (Омакор) в дозе 2000 мг/сут у пациентов за 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования и вплоть до выписки (в течение 17 дней). Оказалось, что у лиц, принимавших этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК 90% (Омакор), частота фибрилляции предсердий была достоверно ниже, чем в контрольной группе (на 54%,  $p = 0,013$ ) [6].

Считается, что антиаритмический эффект является главным фактором, позволяющим снизить риск внезапной сердечной смерти при приеме этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК, в частности у пациентов, недавно перенесших ИМ [24].

Антиаритмическое действие может быть обусловлено различными механизмами.  $\omega_3$ -ПНЖК являются универсальными компонентами биологических мембран. Они оказывают стабилизирующее действие на мембраны, подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца, снижают флуоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс; оказывают прямое электрофизиологическое действие на некоторые ионные каналы, включая натриевые и ультрабыстрые калиевые, натрий-кальциевые обменные каналы; в эксперименте – уменьшают электрическое ремоделирование предсердий и их структурные изменения. В соответствии с одной из современных гипотез, этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК влияют на электрическую стабильность кардиомиоцитов, повышая порог потенциала действия, укорачивая длительность потенциала действия и удлиняя рефрактерный период. Наибольший вклад в антиаритмическое действие этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК осуществляется через ингибирование вольтаж-зависимых натриевых каналов, кальциевых каналов L, некоторых компонентов калиевых каналов и натрий-кальциевых обменных каналов в сердце, а также через межклеточные взаимодействия [25, 26]. Назначение этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК позволяло снизить чувствительность к индукции фибрилляции предсердий у собак за счет снижения экспрессии коннексина в предсердиях [27]. Кроме того, смещение баланса в клеточной мембране в пользу  $\omega_3$ -ПНЖК по сравнению с  $\omega_6$ -ПНЖК позволяет снизить выработку эйкозаноидов (включая тромбоксан  $A_2$  и простагландины), способных индуцировать аритмии [28, 29]. Кроме того, было показано, что  $\omega_3$ -ПНЖК оказывают благоприятное влияние на функцию вегетативной нервной системы, нарушение баланса которой способствует развитию аритмий и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании применение 5200 мг/сут этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК в течение 3 мес у пациентов с низкой ФВ, недавно перенесших ИМ, привело к повышению вариабельности сердечного ритма [30, 31].

Существует гипотеза, что определенные группы пациентов более чувствительны к антиаритмическому воздействию этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК, чем другие. Так, наилучшие результаты были получены в экспериментальных моделях у животных с ишемией и в клинических исследованиях у пациентов, перенесших ИМ, у которых ишемический механизм запуска аритмий может быть доминирующим [32].

Этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК обладают широким спектром и других положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Среди них наиболее хорошо известны возможности воздействия  $\omega_3$ -ПНЖК на гемодинамику и уровень артериального давления, их способность повышать стабильность атеросклеротических бляшек, снижать концентрацию триглицеридов, улучшать эндотелиальную функцию, снижать агрегацию тромбоцитов, оказывать противовоспалительное действие [33].

Помимо антиаритмического и антифибрилляторного потенциала, этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК способны улучшать внутрисердечную гемодинамику и снижать миокардиальный стресс, таким образом опосредованно снижая риск внезапной смерти. В исследовании GISSI-HF при субанализе полученных данных ( $n = 608$ ) было обнаружено достоверное увеличение ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии в основной группе по сравнению с группой плацебо [34]. При приеме этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% ФВ ЛЖ увеличилась через 1 год на 8,1%, через 2 года – на 11,1% и через 3 года – на 11,5%. Наибольшая эффективность этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК (Омакора) отмечена у пациентов с СН II ФК. У них она была несколько выше, чем у пациентов с более тяжелыми нарушениями кровообращения. Кроме того, было проведено двойное слепое исследование с участием 133 больных неишемической дилатационной кардиомиопатией и стабильной СН I–II ФК, в котором оценивалось влияние этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% (Омакора) в дозе 2000 мг/сут на гемодинамику. Все пациенты получали стандартную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и  $\beta$ -адреноблокаторами. У 40% пациентов был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а в 1/3 случаев проводилась кардиоресинхронизационная терапия. За 1 год в группе лечения ФВ ЛЖ достоверно увеличилась на 10,4%, в то время как в контрольной группе – снизилась на 5,0% [35]. Более того, применение этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% (Омакора) привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке и уменьшению симптомов СН. Функциональный класс по NYHA у 27% пациентов основной группы улучшился, а в контрольной группе у 29% пациентов отмечалось ухудшение. При приеме этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% наблюдалась достоверно более низкая частота госпитализаций по поводу СН (6 и 30% в основной и контрольной группах соответственно,  $p = 0,0002$ ) [15].

На основании результатов исследования GISSI-HF в российских рекомендациях по лечению СН Омакор был отнесен к основным препаратам наряду с блокаторами нейрогуморальных систем, диуретиками и сердечными гликозидами. Соответственно, этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК 90% было рекомендовано назначать всем пациентам с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%) [14]. Результаты исследований гемодинамики свидетельствуют о том, что длительное применение этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% может быть наиболее обоснованным на ранних этапах развития болезни. Именно в этом случае своевременная коррекция систолической и диастолической функции ЛЖ, снижение миокардиального стресса и противодействие аритмиям (блокада активности рецепторов растяжения) сопровождаются наиболее выраженным улучшением функционального состояния больных и снижением частоты госпитализаций по поводу ССЗ и СН [15].

Установлено, что пути введения  $\omega_3$ -ПНЖК, например пероральный или внутривенный, по-разному влияют на электрофизиологию сердца [36]. Кроме того, их анти-

аритмическая эффективность зависит от исходной концентрации этих кислот в тканях [32, 37]. Это позволяет объяснить наиболее сильный протективный антиаритмический эффект от применения этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% у пациентов с СН или ишемической болезнью сердца, интенсивный распад ПНЖК у которых вызван ишемией [17, 24].

Доказательная база этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК получена у пациентов, соблюдавших диету с высоким содержанием ПНЖК. В связи с этим можно ожидать пользу от применения рецептурного препарата  $\omega_3$ -ПНЖК независимо от диетических предпочтений пациентов. Хотя польза от увеличения количества  $\omega_3$ -ПНЖК в рационе, в том числе в составе средиземноморской диеты, не вызывает сомнений, однако продукты, так же как и биологически активные добавки, могут быть контаминированы различными примесями (диоксин, соли тяжелых металлов, ртуть и др.), содержание  $\omega_3$ -ПНЖК в них может варьировать, а кроме того, там могут содержаться и другие жирные кислоты. Доступность высококачественных препаратов  $\omega_3$ -ПНЖК, свободных от загрязнений, является одним из важнейших условий для их применения [7, 20, 23, 38].

Омакор – стандартизованный рецептурный лекарственный препарат, представляющий смесь этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90%. Он содержит ЭПК и ДГК, относящиеся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам, в соотношении 1,2 : 1. Производится в современных условиях в соответствии с жесткими требованиями производства лекарственных препаратов, не предусматривающих наличия каких-либо примесей. Несомненными преимуществами этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% (Омакора) являются их безопасность и хорошая переносимость [20].

## Заключение

По данным крупномасштабных исследований, лечение этиловыми эфирами  $\omega_3$ -ПНЖК 90% было эффективным при всех стадиях ХСН и позволяло достоверно снизить не только выраженность симптомов СН, но и общую смертность. Установлено, что этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК 90% (Омакор) способны предупреждать жизнеугрожающие, фатальные аритмии, а также оказывают положительное воздействие на сократительную функцию и ремоделирование миокарда. Всё это позволило включить этиловые эфиры  $\omega_3$ -ПНЖК 90% в список основных препаратов для лечения ХСН наряду с блокаторами нейрогуморальных систем, диуретиками и сердечными гликозидами. Их рекомендуется назначать пациентам с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, так же как и пациентам, перенесшим ИМ. Необходимо упомянуть, что прогнозмодифицирующий эффект этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК не зависит от гипополипидемического действия и связан в основном с антиаритмическими и гемодинамическими эффектами препарата.

Проведение в настоящее время целого ряда исследований (GISSI-RP, ASCEND, VITAL, ORIGIN и др.) позволяет надеяться, что в будущем удастся получить новые допол-

нительные сведения об эффективности этиловых эфиров  $\omega_3$ -ПНЖК 90% и уточнить показания к их применению в клинической практике.

### Список литературы

1. Bang H.O. et al. // Acta Med. Scand. 1976. V. 200. P. 69.
2. Kris-Etherton P.M. et al. // Circulation. 2002. V. 106. № 21. P. 2747.
3. von Schacky C. // Curr. Atheroscler. Rep. 2003. V. 5. № 2. P. 139.
4. Assmann G., Schulte H. // Am. J. Cardiol. 1992. V. 70. № 7. P. 733.
5. Marchioli R. et al. // Circulation. 2002. V. 105. № 16. P. 1897.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2007. Т. 6. № 6. Прилож. 3.
7. Konig A. et al. // Am. J. Prev. Med. 2005. V. 29. P. 335.
8. Hooper L. et al. // Br. Med. J. 2006. V. 332. P. 752.
9. Hooper L. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. V. 4. CD003177.
10. Graham I. et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2007. V. 14. Suppl. 2. P. E1.
11. von Schacky C. et al. // Cochrane Review. <http://www.issfal.org.uk/response-to-hoopers-et-al-cochrane-review.html>
12. Leon H. et al. // Br. Med. J. 2008. V. 337. P. a2931.
13. Marchioli R. // Eur. Heart J. 2001. V. 3. Suppl. D. P. D85.
14. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечн. недостат. 2010. № 11(1). С. 3.
15. Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров  $\omega_3$  полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики ХСН // Сердечн. недостат. 2011. № 12(4). С. 249.
16. Kjekshus J. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 357. № 22. P. 2248.
17. Tavazzi L. et al. // Lancet. 2008. V. 372. № 9645. P. 1231.
18. Levitan E.B. et al. // Eur. Heart J. 2009. V. 30. № 12. P. 1495.
19. Macchia A. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2005. V. 7. № 5. P. 904.
20. Levantesi G. et al. // J. Multidiscip. Healthc. 2010. V. 3. P. 79.
21. Packer D. et al. // Circulation. 2009. V. 120. № 22. P. 2170.
22. Kober L. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 358. № 25. P. 2678.
23. Mozaffarian D. et al. // Circulation. 2005. V. 112. № 13. P. 1945.
24. Marchioli R. et al. // Circulation. 2002. V. 105. P. 1897.
25. Leaf A. et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. 2008. V. 6. № 1. P. 1.
26. Verkerk A.O. et al. // Cardiovasc. Res. 2006. V. 70. № 3. P. 509.
27. Sarrazin J.F. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 50. № 15. P. 1505.
28. Li Y. et al. // Prostaglandins. 1997. V. 54. № 2. P. 511.
29. Takayama K. et al. // Nat. Med. 2005. V. 11. № 5. P. 562.
30. Anand R.G. et al. // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2008. V. 28. № 2. P. 92.
31. Christensen J.H. et al. // Am. J. Cardiol. 1997. V. 79. № 12. P. 1670.
32. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) // Lancet. 1999. V. 354. № 9177. P. 447.
33. Vrablik M. et al. // Physiol. Res. 2009. V. 58. Suppl. 1. P. S19.
34. Ghio S. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2010. V. 12. № 12. P. 1345.
35. Nodari S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. V. 57. № 7. P. 870.
36. Verkerk A.O. et al. // Cardiovasc. Res. 2006. V. 70. № 3. P. 509.
37. Mozaffarian D., Rimm E.B. // JAMA. 2006. V. 296. № 15. P. 1885.
38. Bays H.E. // Am. J. Cardiol. 2007. V. 99. № 6A. P. 35C. ●

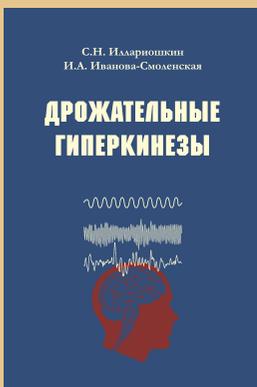


## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166

## НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



### Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.