

Структурно-функциональные изменения сердца при вторичных аортальных пороках и после их протезирования

В.В. Варясин¹, А.Г.Евдокимова²

¹ГКБ № 52, г. Москва
²ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава»

В связи с увеличением продолжительности жизни и уменьшением доли ревматических болезней возрастает количество дегенеративных изменений клапанов сердца, которые особенно в западных странах, становятся наиболее частыми [1, 2].

В Европе среди вторичных пороков сердца наиболее частыми являются аортальный стеноз и митральная регургитация, а аортальная недостаточность и митральный стеноз встречаются реже [3].

Аортальный стеноз в классе заболеваний органов системы кровообращения стоит на третьем месте после гипертонической болезни и коронарных болезней сердца и является частой причиной протезирования клапанов аорты, ежегодно проводится 40 тыс таких операций в Европе и 95 тыс в США [4, 5]. Три процента людей старше 75 лет имеют средний или выраженный аортальный стеноз, и это является поводом для протезирования в Европе и Соединенных штатах [6].

Первично-дегенеративные изменения клапанов с последующим их обызвествлением как причина аортального стеноза дискутируется до настоящего времени. Некоторые авторы относят эту форму с первичным кальцинозом аортального клапана к последствиям атеросклеротического поражения. За последние 15 лет представление о дегенеративной болезни клапанов изменилось, выявлено, что это активный биологический процесс сходный с атеросклеротическим поражением [7]. По мнению J.J.Kaden [8], аортальный стеноз реализуется в процессе ремоделирования матрикса и биоминерализации.

Без оперативного вмешательства продолжительность жизни резко сокращается, так P.Varadarajan и соавт. [9] наблюдали 740 больных с установленным аортальным стенозом, из них 453 не были прооперированы, это были больные 75 лет, с фракцией выброса 52%, коронарная болезнь сердца была выявлена у 34%, артериальная гипертензия соответственно – у 35%, сахарный диабет отмечался у 11% пациентов. Выживаемость в этой группе больных через 1 год, 5 и 10 лет составила соответственно 62, 32 и 18%. Отдельные авторы приводят сведения о продолжительности жизни без операции 2 года [10].

Анализ естественного течения аортального стеноза с использованием актуарного метода показал, что после появления первых симптомов болезни 55% больных умирают в течение двух лет, часто внезапно, вследствие коронарной недостаточности или нарушений ритма сердца [11].

Препятствие нормальному току крови из левого желудочка в аорту вызывает включение ряда компенсатор-

ных механизмов. Прежде всего, удлиняется систола левого желудочка, что способствует более полному его опорожнению. Увеличивается давление в полости желудочка, обуславливая развитие выраженной его гипертрофии. Большого увеличения объема левого желудочка при этом не происходит, так как в компенсации ведущую роль играет гипертрофия миокарда. Среди форм компенсаторной реакции выделяют компенсаторную гипертрофию, развивающуюся при длительной гиперфункции ткани, но сама ткань при этом не поражена патологическим процессом (гипертрофия миокарда при аортальном пороке, артериальной гипертензии). Гипертрофия миокарда сопровождается параллельно с ней гиперплазией аргирофильной стромы [12].

Гипертрофия мышцы сердца обуславливает возможность существования организма в условиях нарушенной гемодинамики. Эта фаза компенсации может быть довольно длительной, которая в дальнейшем переходит в декомпенсацию с развитием эксцентрической гипертрофии. Морфологически процесс гипертрофии миокарда изучен достаточно полно, однако до сих пор не уточнены механизмы перехода в декомпенсацию. «Срыв компенсации», согласно теории Ф.З.Меерсона, развивается тогда, когда гипертрофия вступает в стадию изнашивания, прогрессирующего кардиосклероза и недостаточности кровообращения [13].

Имеются мнения, что переход компенсаторной гипертрофии в декомпенсацию связан с потерей клеток и увеличением фиброза [14–16].

Так, В.Д.Розенберг и Л.М.Непомнящих [17] считают, что снижение функциональных параметров гипертензивного сердца при разных видах кардиосклероза связано не столько с убылью мышечной ткани, сколько с недостаточностью несбалансированного кровоснабжения оставшегося гипертрофированного миокарда [17]. Предполагается, что стадия «изнашивания» предопределена возможностями генетического аппарата миокардиальной клетки. Резервные возможности миокарда уменьшаются при возникновении гипертрофии и в результате первичного изменения сердечной мышцы развиваются нарушения энергетических процессов в миокарде, субэндокардиальном кровотоке, систолической и диастолической функции левого желудочка, которые являются основой недостаточности кровообращения.

Гемодинамические проявления аортального стеноза развиваются при уменьшении площади аортального устья менее 1,2 см, что обычно сочетается с градиентом давления между ЛЖ и Ао 50 мм. рт. ст. «Критическая» площадь» Ао-отверстия, соответствующая картине резкого аортального стеноза, составляет 0,5–0,7 см² при аортальном систолическом градиенте 100–150 мм. рт. ст.

Характерной особенностью аортального стеноза является длительный период компенсации, после которого быстро развивается сердечная недостаточность, протекающая с приступами сердечной астмы. В дальнейшем может присоединиться правожелудочковая недостаточность с увеличением печени, повышением венозного давления, отеками нижних конечностей.

Основываясь на анализе многочисленных сообщений, можно отметить, что при аортальном стенозе появление одного из признаков: обмороков, грудной жабы или недостаточности левого желудочка означает, что больному осталось жить 2–4 года.

Структурно-геометрические изменения левого желудочка сердца в настоящее время обозначаются как ремоделирование, хотя этот термин по отношению к сердцу появился в начале 80 годов при изучении экспериментальной модели инфаркта миокарда на животных [18–20] и первоначально стал использоваться для обозначения структурно-геометрических изменений лево-

го желудочка, развивающихся после инфаркта миокарда [21, 22]. В дальнейшем термин «ремоделирование» сердца с его морфологической и патогенетической концепцией распространился на всех больных с хронической недостаточностью кровообращения независимо от этиологического фактора [23–26], что не исключает выделение хронической сердечной недостаточности в самостоятельную нозологическую единицу [27].

Использование ЭХО-КГ и ЭКГ методов на базе соотношений массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка, толщины стенки левого желудочка к поперечному диаметру его полости в конце диастолы, позволило выделить три основных геометрических модели ремоделирования сердца [28–31]:

1. Концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка).
2. Эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы при нормальной относительной толщине).
3. Концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки левого желудочка).

Диагностика ремоделирования сердца с определением его типа позволяет определять прогноз заболевания, выбор лечения и оценку отдалённых данных [32–34].

Несмотря на то что с общебиологических позиций процесс структурных изменений носит неблагоприятный или патологический характер, однако в начале заболевания он может носить компенсаторный характер в течение определённого времени [35–37].

Аортальная клапанная недостаточность характеризуется неполным смыканием створок клапана во время диастолы, что приводит к возникновению обратного диастолического тока крови из аорты в левый желудочек. Наиболее частыми причинами органической недостаточности аортального клапана являются: ревматизм и инфекционный эндокардит. Относительная недостаточность аортального клапана возможна в результате резкого расширения аорты и фиброзного кольца клапана при артериальной гипертензии, аневризмах аорты, анкилозирующего спондилита [38].

К более редким причинам этого порока относятся: атеросклероз, сифилис [39], системная красная волчанка (волчаночный эндокардит Либмана–Сакса), ревматоидный артрит [40]. Сюда можно включить и редкие генетические заболевания соединительной ткани с недостаточностью аортального клапана при синдроме Марфана [41], синдроме Ehlers–Danlos [42].

Увеличение диастолического наполнения левого желудочка кровью приводит к объёмной перегрузке этого отдела сердца и увеличению конечного диастолического объёма (КДО) желудочка.

Незначительная аортальная недостаточность существенного нарушения гемодинамики не вызывает. При регургитации около 60% систолического объёма крови возникает тоногенная дилатация и гипертрофия левого желудочка. Недостаточность клапана аорты приводит к возврату значительной части крови, выброшенной в аорту, назад, в левый желудочек во время диастолы. Объём крови, возвращающейся в левый желудочек, может превышать половину всего сердечного выброса. Таким образом, при недостаточности клапанов аорты, в период диастолы левый желудочек наполняется в результате как поступления крови из левого предсердия, так и аортального рефлюкса, что приводит к увеличению конечного диастолического объёма и диастолического давления в полости левого желудочка. В течение длительного времени увеличение силы сокращения ЛЖ, которое обусловлено возросшей мышечной массой желудочка и включением механизма Старлинга, обеспечивает изгнание возросшего объёма крови. Вследствие это-

го, левый желудочек увеличивается и значительно гипертрофируется (конечный диастолический объём левого желудочка может достигать 440 мл, при норме 60–130 мл). В результате хронической объёмной перегрузки левого желудочка развивается компенсаторная эксцентрическая гипертрофия миокарда, а затем и дилатация полости левого желудочка. При аортальной недостаточности декомпенсация развивается позже, чем при других клапанных пороках. Стадия декомпенсации сопровождается снижением функции левого желудочка, несмотря на продолжающийся рост конечного диастолического объёма желудочка, его ударный объём не увеличивается и даже уменьшается. Однако уже развившуюся декомпенсацию обычно бывает трудно подавить медикаментозным лечением.

При аортальном стенозе – гипертрофия мышечной массы левого желудочка приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, в венечных артериях кровотока может страдать вследствие того, что давление, сжимающее венечные артерии, превышает перфузионное давление в них.

При недостаточности аортального клапана необходимо отметить и развивающуюся недостаточность коронарного кровообращения в силу низкого диастолического давления в аорте и высокого внутримыокардиального напряжения в стенке левого желудочка во время систолы.

Таким образом, для стеноза аортального клапана фаза компенсации характеризуется концентрическим, а при недостаточности – эксцентрическим ремоделированием левого желудочка.

В дальнейшем наступает ослабление сократительной способности левого желудочка и развивается его миогенная дилатация. Это ведёт к росту конечного диастолического давления в желудочке и обуславливает подъём давления в левом предсердии, а затем и в малом круге («митрализация» порока).

Последнее время проблемам ремоделирования миокарда уделяется большое внимание, так как помимо механических причин, раскрыты нейрогуморальные и генетические факторы. Появились термины: метаболическое ремоделирование [43, 44], молекулярное ремоделирование [45, 46], субклеточное [47], электрическое [48], хирургическое – реконструкции левого желудочка [49–51].

Методы лечения

Единственным радикальным методом лечения клапанного аортального порока является хирургическая коррекция его осложнений. К сожалению, в ряде случаев хирургическая коррекция является невозможной из-за запущенности порока. Поэтому проводится консервативная терапия, направленная на стабилизацию гемодинамики, купирования или профилактики обострения и рецидива ревматизма, инфекционного эндокардита и других заболеваний, приводящих к возникновению порока сердца.

Прогрессирование дегенеративного аортального стеноза является активным процессом, имеющим много сходного с атеросклерозом, в связи с чем рекомендуются подходы, аналогичные таковым для вторичной профилактики атеросклероза.

Несмотря на то что несколько ретроспективных сообщений показали положительный эффект статинов и ингибиторов АПФ в лечении и профилактике аортального стеноза, эти данные противоречивы и их недостаточно для внесения в рекомендации [52, 53].

Специфических консервативных методов лечения аортального стеноза нет. Развивающуюся сердечную недостаточность лечат с применением диуретиков и антагонистов альдостерона (верошпирона), сердечных гли-

козидов по показаниям (особенно при мерцательной аритмии), ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II. Бета-адреноблокаторы III поколения следует назначать очень осторожно и в малых дозах (небиволол, карведилол).

При сопутствующей стенокардии рекомендуется триметазидин, тахикардии – кораксан. Артериальную гипертензию лечат антигипертензивными препаратами, дозу которых следует осторожно подбирать во избежание гипотензии. При нарушениях ритма применяют осторожно антиаритмические препараты (амиодарон, соталол) в малых дозах во избежание аритмогенного эффекта. Всем больным с аортальным стенозом показана медикаментозная профилактика эндокардита.

Специфических консервативных методов лечения аортальной недостаточности так же нет, развивающуюся сердечную недостаточность лечат, используя общепринятые методы. Препаратами выбора при противопоказаниях к хирургическому лечению или персистирующей послеоперационной дисфункции левого желудочка являются ингибиторы АПФ. У бессимптомных больных с артериальной гипертонией показаны вазодилататоры (ингибиторы АПФ или дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов). Роль вазодилататоров у бессимптомных пациентов без гипертензии для отсрочки оперативного вмешательства не доказана.

При тяжёлой аортальной недостаточности блокаторы β-адренорецепторов назначают с большой осторожностью, поскольку удлинение диастолы увеличивает объём регургитации, однако их можно использовать у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка.

Основные принципы лечения – дифференцированный подход с учётом особенности клапанного дефекта и нарушений внутрисердечной гемодинамики. Следует помнить, что большинство лекарственных препаратов, используемых для лечения ХСН, могут вызвать ухудшение состояния пациентов [54].

Показанием для оперативного лечения являются стеноз или недостаточность аортального клапана. По степени тяжести аортального стеноза выделяют: незначительный стеноз, умеренный и максимальный, а по стадиям – 5. Причём, во 2 и 3 стадиях рекомендовано хирургическое лечение. При аортальной недостаточности выделяют начальную, умеренную и тяжёлую недостаточность и 5 стадий недостаточности аортального клапана. 1 стадия – компенсации, 2 стадия – скрытой сердечной недостаточности, 3 стадия – субкомпенсации, 4 стадия – декомпенсации и 5 – терминальная стадия, характеризующаяся прогрессирующей недостаточностью двух желудочков с развитием дегенеративных изменений внутренних органов. Хирургическое лечение рекомендовано в 3–4 стадиях.

Немаловажное значение в хирургической практике имеет детализация степени обызвествления аортального клапана. В НИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева разработана классификация кальциноза аортального клапана: I степень обызвествления – небольшое очаговое отложение солей кальция в толще комиссур или теле створок; II степень – грубое обызвествление створок и комиссур аортального клапана, не распространяющееся на область прикрепления створок; III степень – массивное обызвествление с переходом на фиброзное кольцо, стенку аорты и выходной отдел левого желудочка, переднюю створку митрального клапана [11].

При выраженных аортальных пороках операция показана при III–IV функциональном классе по NYHA.

Установлено, что ряд важнейших заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем сопровождается тяжёлыми, прогрессирующими поражениями сердечной мышцы, которые нередко являются непосредствен-

ными причинами смерти. Выраженная гипертрофия миокарда, белковая и жировая дистрофия мышечных волокон, очаговый и диффузный кардиосклероз – постоянные спутники гипертонической болезни, врождённых и приобретённых пороков сердца. При этом происходит значительное утолщение мышечных волокон миокарда и увеличение их ядер. Эти изменения являются обратимыми. Но дело осложняется тем, что длительно существующая гипертрофия мышцы постоянно сопровождается прогрессирующими изменениями стромы миокарда в виде гиперплазии аргирофильных волокон, их коллагенизации и, таким образом, постепенного развития диффузного кардиосклероза [55–59].

Вопрос о возможности обратного развития гипертрофированного миокарда после устранения причины, её вызвавшей, представляет значительный интерес для клиники [60–63].

Ещё А.И.Абрикосов (1947) указывал на случаи, когда гипертрофия сердца, возникшая в связи с аневризмой крупных сосудов или кистозной почкой, подвергалась обратному развитию после оперативного лечения этих заболеваний. Похожие данные получали и при лечении гипертонической болезни, когда даже специальная диета в течение 6–7 мес, снижающая артериальное давление, приводила к заметному на рентгенограммах уменьшению размеров сердца. Эти наблюдения, как и другие, можно считать несомненными, но, как справедливо отмечает А.И. Абрикосов, в этих случаях не просто решить вопрос в какой мере это происходит за счёт обратного развития гипертрофии и в какой вследствие повышения тонуса мышцы сердца и связанного с этим исчезновения расширения его полостей.

Считается, что летальность в кардиальной хирургии – это индикатор квалифицированной помощи пациентам. Летальность после протезирования клапанов аорты зависит от многих причин. Сюда включают возраст больных старше 75 лет, женский пол, степень сердечной недостаточности, коронарную болезнь трёх артерий [64].

Наиболее полно на риски неблагоприятного исхода после протезирования клапанов сердца указали Y.S.Tjang и соавт. [64]. Это – возраст больных, аортальная недостаточность, коронарная болезнь сердца, длительность искусственного кровообращения, низкая фракция выброса до операции, инфекционный эндокардит, механические клапаны сердца, дооперационная кардиостимуляция, гемодиализ при почечной недостаточности, размер протеза клапана аорты. Кроме того, имели значение функциональный класс сердечной недостаточности, срочность проведения операции протезирования клапанов аорты [65].

Госпитальная летальность при протезировании аортального клапана меньше при аортальном стенозе, чем при аортальной недостаточности и выше при сочетании протезирования клапанов аорты с аортокоронарным шунтированием. Госпитальная летальность при протезировании аортального клапана в среднем составляет около 6% [66, 67], у 80-летних она незначительно выше и составляет 8–9% [68]. По мнению B.Chiappini и соавт., возраст значения не имеет, на летальность в большей степени влияют малая фракция выброса, дооперационная сердечная недостаточность и тип протеза [68, 69].

Кроме того, среди факторов риска отмечают и гипертрофию миокарда до операции, а также сопутствующую артериальную гипертензию [70].

Одним из показателей успешного протезирования клапанов аорты является обратное развитие гипертрофии миокарда. Остаётся неизвестным влияние геометрии левого желудочка на послеоперационный период, однако в немногочисленных работах отмечают, что

концентрическая гипертрофия является риском для ранней послеоперационной летальности [71]. При сравнении обратного развития после протезирования клапанов аорты при стенозе или недостаточности лучшие результаты были в группе протезированного аортального стеноза [72, 73].

По данным T.Murakami [73] через 5 лет не было разницы в обратном развитии после оперированного стеноза или недостаточности. Интересные данные приводят M.Tamim и соавт. [74], которые выявили, что после периода обратного развития гипертрофии, к 5 годам вновь увеличивался индекс массы миокарда левого желудочка, что объяснялось наличием гипертонии у лиц пожилого возраста.

Ряд исследователей отмечали, что сохраняющаяся гипертрофия левого желудочка после протезирования клапанов аорты является плохим прогнозом [75–77]. E.Villa и соавт. [78], изучая факторы, влияющие на обратное развитие гипертрофии и ремоделирование левого желудочка после протезирования аортального клапана, отмечали возраст, пол, гемодинамические факторы, типы протезов, повреждение кардиомиоцитов, состояние стромы, высокое артериальное давление, кроме того, имели значение метаболизм миокарда и коронарное кровообращение. Считают, что уже один год после операции в состоянии должным образом оценить регресс гипертрофии левого желудочка. Однако этот процесс может продолжаться в течение многих лет [79, 80].

Отдельные авторы отмечали, что значительное уменьшение гипертрофии миокарда отмечалось уже в течение первых 18 мес, но к норме возвратилось лишь в единичных случаях [81].

Следует отметить влияние индекса массы левого желудочка дооперационного периода на обратное развитие гипертрофии, а также и наличие артериальной гипертензии в послеоперационном периоде. Так, M.Carnero-Alcázar и соавт. [82], изучая ранние и поздние причины смерти, отмечали артериальную гипертонию как неблагоприятный фактор для выживания. Ряд авторов, изучая результаты протезирования на протяжении 6 мес и 2–3 лет, оценивая ряд возможных неблагоприятных факторов, отметили, что только артериальное давление в послеоперационном периоде имело существенное значение, причём, даже большее, чем выбор протеза [83].

Интересные данные приводят U.Benedetto и соавт. [84], которые изучали влияние болезней почек на послеоперационное состояние пациентов в течение 18 мес. Сравнивая две группы с почечным заболеванием и без: в группе почечных болезней сохранялась гипертрофия миокарда левого желудочка. Об отрицательном эффекте гипертонии на сокращение индекса массы левого желудочка отмечали и другие авторы [78], которые выявили слабое уменьшение массы миокарда левого желудочка у пациентов, в дооперационном периоде которых имела гипертония, сочетавшаяся с высоким индексом массы миокарда. У них в течение 6 мес отмечалось незначительное уменьшение массы миокарда, которое имело тенденцию возвращаться к дооперационному уровню или даже увеличиваться во временном продолжении, что сказывалось и на выживании.

Особый интерес представляют наблюдения, в которых при протезировании клапанов аорты механическими клапанами в обратном развитии массы сердца выявили гендерные различия, так у женщин чаще до операции был более высокий индекс массы сердца и процесс обратного развития был менее интенсивным [85, 86].

Обратное развитие гипертрофии левого желудочка определяется и у очень пожилых больных, несмотря на то, что у них может быть масса сопутствующих заболеваний, которые они приобретают в течение своей жизни.

Так, K.Kraszewski и соавт. [87] отмечали обратное развитие после аортального протезирования биологическими и механическими протезами у очень пожилых людей: уже через 4 нед и в дальнейшем в течение 32 мес отмечалось улучшение функции левого желудочка и уменьшение массы миокарда левого желудочка.

Регресс гипертрофии левого желудочка в ряде случаев является неполным, есть мнения, что это связано с кардиосклерозом, который в той или иной степени сопровождает гипертрофию миокарда [88]. Кардиосклероз относится к наиболее трудно обратимому патологическому состоянию миокарда. В литературе встречаются работы, в которых в эксперименте и в клинике отмечают возможность обратного развития кардиосклероза [89]. Обратное развитие кардиосклероза подтверждалось гистологическим исследованием эндокардиальных биопсий [90]. Редукцию кардиосклероза отмечали и при применении лекарственных препаратов [91, 92].

В большинстве публикаций приводятся данные, что вид протеза также имеет значение в обратном развитии гипертрофии левого желудочка [93, 94]. Это, прежде всего, относится к биопротезам, так как по своим гемодинамическим показателям они лучше механических. Ряд авторов выделяют бескаркасные биопротезы, при использовании которых, по сравнению с другими протезами, отмечалось более полное обратное развитие гипертрофии левого желудочка [95, 96]. По мнению других авторов, разницы в биопротезах по влиянию на обратное развитие гипертрофии левого желудочка не было отмечено [97, 98].

Считается, что размер протеза также имеет значение. После протезирования может возникнуть ситуация, обозначенная как несоответствие «протез–пациент», когда гемодинамические свойства протеза, которые и так уступают естественному клапану, оказываются ещё более недостаточными для обеспечения требуемого объёма кровотока у конкретного больного.

Несоответствие «протез–пациент» сказывается и на выживаемости больных, уменьшая обратное развитие гипертрофии левого желудочка [99–101].

На отдалённые результаты протезирования аортального клапана влияет и регургитация митрального клапана и размеры левого предсердия [102–104]. Отмечено, что после протезирования клапанов аорты функциональная митральная регургитация уменьшается, однако размер протеза и его вид не влияют на митральную недостаточность [105].

Таким образом, при длительном повышении нагрузки на орган или систему органов приспособление проявляется в гипертрофии, т.е. в увеличении объёма функционирующей ткани, обеспечивающей гиперфункцию органа. В таком высокоспециализированном органе как сердце масса увеличивается за счёт гипертрофии клеток, а именно, за счёт гиперплазии внутриклеточных структур. На экспериментальном уровне имеются сведения о возможной гиперплазии кардиомиоцитов [106, 107]. Процесс гипертрофии обратимый и поддерживается гиперфункцией органа. Гипертрофия относится к механизмам компенсаций функции – гипертрофия компенсаторная – при длительной гиперфункции органа. При компенсаторной гипертрофии увеличивается вся масса функционирующей ткани, но сама ткань не поражена патологическим процессом.

Развивающаяся гипертрофия в сохранившихся тканях повреждённого органа компенсирует утрату его части, так бывает при крупноочаговом кардиосклерозе после инфаркта миокарда и т.д. Нарушения гемодинамики при приобретённых пороках клапанов сердца компенсируются гипертрофией миокарда и нарастающей параллельно с ней гиперплазией его аргирофиль-

ной стромы. Гипертрофия мышцы сердца обуславливает возможность существования организма в условиях нарушенной гемодинамики. Как раз об обратимости этих компенсаторных изменений – гипертрофии миокарда и гиперплазии его стромы и идёт речь после устранения порока, то есть после того, как больше нечего компенсировать и когда резкое утолщение мышцы сердца не может дать ничего, кроме опасности декомпенсации гипертрофированного миокарда [108].

Литература:

1. Elmariah S., Mohler E.R. The Pathogenesis and treatment of the valvulopathy of aortic stenosis: Beyond the SEAS // *Curr Cardiol Rep*. 2010 Mar; 12 (2): 125–32.
2. Andrus B.W., O'Rourke D.J. Percutaneous and surgical treatment of aortic stenosis // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006 Mar; 4 (2): 203–9.
3. Iung B. Epidemiology of valvular heart diseases in the adult // *Rev Prat*. 2009 Feb 20; 59 (2): 173–7.
4. Aggeli C., Lampropoulos K., Stefanadis C. Aortic stenosis and hypertension: is there any relationship? // *Hellenic J Cardiol*. 2009 Jan-Feb; 50 (1): 1–2.
5. Hughes B.R., Chahoud G., Mehta J.L. Aortic stenosis: is it simply a degenerative process or an active atherosclerotic process? // *Clin Cardiol*. 2005 Mar; 28 (3): 111–4.
6. Spargias K., Manginas A., Pavlides G. et al. Transcatheter aortic valve implantation: first Greek experience // *Hellenic J Cardiol*. 2008 Nov-Dec; 49 (6): 397–407.
7. Akat K., Borggrete M., Kaden J.J. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice // *Heart*. 2009 Apr; 95 (8): 616–23.
8. Kaden J.J. Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis // *Hearz*. 2006 Oct; 31 (7): 620–8.
9. Varadarajan P., Kapoor N., Bansal R.C., Pai R.G. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis // *Ann Thorac Surg*. 2006 Dec; 82 (6): 2111–5.
10. Pereira J.J., Lauer M.S., Bashir M. et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 17; 39 (8): 1356–63.
11. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии / Под ред. Л. А. Бокерия. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 1999; том 1: 348.
12. Petrovic D. Cytopathological basis of heart failure-cardiomyocyte apoptosis, interstitial fibrosis and inflammatory cell response // *Folia Biol (Praha)*. 2004; 50 (2): 58–62.
13. Меерсон Ф.З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. М.: Медицина. 1965; 320.
14. Sabbah H.N., Sharov V.G., Goldstein S. Cell death, tissue hypoxia and the progression of heart failure // *Heart Fail Rev*. 2000 Jun; 5 (2): 131–8.
15. Hein S., Arnon E., Kostin S. et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overload human heart. Structural deterioration and compensatory mechanisms // *Circulation*. 2003 Feb 25; 107 (7): 984–91.
16. Mann D.L., Bristow M.R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond // *Circulation*. 2005 May 31; 111 (21): 2837–49.
17. Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М. Патоморфологическая оценка кардиосклероза и ангиоархитектоники гипертрофированного миокарда гипертонического сердца // *Бюл. экспер. биологии и медицины*. 2004; 137 (4): 451–456.
18. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Mirsky I. et al. Progressive ventricular dilatation and diastolic wall stress in rats with myocardial infarction and failure // *Circulation*. 1982; 66 (Suppl II): 51–66.
19. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat // *Circ Res*. 1985 Jul; 57 (1): 84–95.
20. Weisman H.F., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model // *J Am Coll Cardiol*. 1985 Jun; 5 (6): 1355–62.
21. Jalil J.E., Corbalán R. Post-infarct myocardial remodeling: from experimental data to the prevention of heart failure // *Rev Med Chil*. 1990 Oct; 118 (10): 1143–9.
22. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990 Apr; 81 (4): 1161–72.
23. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии // *Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 1: 83–89.
24. Каленич О. Ремоделирование миокарда – основное звено в развитии недостаточности кровообращения при миокардитах // *Российский кардиологический журнал*. 1999; 3: 8–10.
25. Sharpe N., Doughty R.N. Left ventricular remodelling and improved long-term outcomes in chronic heart failure // *Eur Heart J*. 1998 Feb; 19 (Suppl B): 36–9.
26. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar; 1: 35 (3): 569–82.

27. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Что такое сердечная недостаточность? Как лучше её диагностировать? // *Журнал Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (5): 209–10.
28. Tovillas-Morán F.J., Zabaleta-Del-Olmo E., Dalfó-Baqué A. et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality and Left Ventricular Geometric Patterns in Hypertensive Patients Treated in Primary Care // *Rev Esp Cardiol*. 2009 Mar; 62 (3): 246–54.
29. Baggish A.L., Weiner R.B., Yared K. et al. Impact of family hypertension history on exercise-induced cardiac remodeling // *Am J Cardiol*. 2009 Jul 1; 104 (1): 101–6.
30. Buchner S., Debl K., Haimeri J. et al. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in aortic valve disease: evaluation of ECG criteria by cardiovascular magnetic resonance // *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Jun 1; 11 (1): 18.
31. Carabello B.A. Concentric versus eccentric remodeling // *J Card Fail*. 2002 Dec; 8 (6) Suppl: 258–63.
32. Eng C., Zhao M., Factor S.M., Sonnenblick E.H. Post-ischaemic cardiac dilatation and remodelling: reperfusion injury of the interstitium // *Eur Heart J*. 1993 Jul; 14 (Suppl A): 27–32.
33. Васюк Ю.А., Козина А.А., Юшук Е.Н. с соавт. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Журнал сердечная недостаточность*. 2003; 4 (4): 190–192.
34. Морова Н.А., Федеров В.А. Динамика параметров левого желудочка после коррекции митрально-аортальных пороков сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2003; 3: 29–32.
35. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1; 35 (3): 569–82.
36. Takano H., Hasegawa H., Nagai T., Komuro I. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies // *Intern Med*. 2003 Jun; 42 (6): 465–9.
37. Tovillas-Morán F.J., Zabaleta-Del-Olmo E., Dalfó-Baqué A. et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality and Left Ventricular Geometric Patterns in Hypertensive Patients Treated in Primary Care // *Rev Esp Cardiol*. 2009 Mar; 62 (3): 246–54.
38. Luckie M., Irion L., Khattar R.S. Severe mitral and aortic regurgitation in association with ankylosing spondylitis // *Echocardiography*. 2009 Jul; 26 (6): 705–10.
39. Carrada-Bravo T. Cardiovascular syphilis: diagnosis, treatment // *Arch Cardiol Mex*. 2006 Oct-Dec; 76 Suppl 4: 189–96.
40. Beckhauser A.P., Vallin L., Burkievz C.J. et al. Valvular involvement in patients with rheumatoid arthritis // *Acta Reumatol Port*. 2009 Jan-Mar; 34 (1): 52–6.
41. Svensson L.G., Blackstone E.H., Feng J. et al. Are Marfan syndrome and marfanoid patients distinguishable on long-term follow-up? // *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar; 83 (3): 1067–74.
42. Yen J.L., Lin S.P., Chen M.R., Niu D.-M. Clinical features of Ehlers-Danlos syndrome // *J Formos Med Assoc*. 2006 Jun; 105 (6): 475–80.
43. Akki A., Seymour A.M. Western diet impairs metabolic remodeling and contractile efficiency in cardiac hypertrophy // *Cardiovasc Res*. 2009 Feb 15; 81 (3): 610–7.
44. van Bilsen M., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res*. 2009 Feb 15; 81 (3): 420–8.
45. Vatta M., Stetson S.J., Perez-Verdia A. et al. Molecular remodeling of dystrophin in patients with end-stage cardiomyopathies and reversal in patients on assistance-device therapy // *Lancet*. 2002 Mar 16; 359 (9310): 936–41.
46. Yeghiazaryan K., Skowasch D., Bauriedel G. et al. Could activated tissue remodeling be considered as early marker for progressive valve degeneration? Comparative analysis of checkpoint and ECM remodeling gene expression in native degenerating aortic valves and after bioprosthetic replacement // *Amino Acids*. 2007 Jan; 32 (1): 109–14.
47. Dhalla N.S., Saini-Chohan H.K., Rodriguez-Leyva D. et al. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure // *Cardiovasc Res*. 2009 Feb 15; 81 (3): 429–38.
48. Stockburger M., Nitardy A., Fateh-Moghadam S. et al. Electrical remodeling and cardiac dimensions in patients treated by cardiac resynchronization and heart failure controls // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Jan; 31 (1): 70–7.
49. Алшибая М.М., Коваленко О.А., Мусин Д.Е. и др. Анатомо-физиологическое обоснование операции геометрической реконструкции левого желудочка с помощью эндоваскулярной заплатки при ишемической кардиомиопатии. В сборнике тезисов: Одиннадцатый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. 23–26 октября 2005 г., М.: 2005; 86.
50. Funder J.A., Klaaborg K.E., Egeblad H. et al. Surgical left ventricular reconstruction for treatment of heart failure // *Ugeskr Laeger*. 2009 Apr 6; 171 (15): 1281–5.
51. Ueno T., Sakata R., Iguro Y. et al. Left ventricular reconstruction with or without mitral annuloplasty // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jun; 15 (3): 165–70.
52. Antonini-Canterin F., Popescu B.A., Huang G. et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? // *Ital Heart J*. 2005 Feb; 6 (2): 119–24.
53. Cawley P.J., Otto C.M. Prevention of calcific aortic valve stenosis--fact or fiction? // *Ann Med*. 2009; 41 (2): 100–8.
54. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2003; 216.
55. Weber K.T. Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts // *J Hypertens*. 2004 Jan; 22 (1): 47–50.

56. Woodiwiss A.J., Tsoetsi O.J., Sprott S. et al. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction // *Circulation*. 2001 Jan 2; 103 (1): 155–60.
57. Wilson E.M., Spinale F.G. Myocardial remodelling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium // *Ann Med*. 2001 Dec; 33 (9): 623–34.
58. Wang G.Y., Bergman M.R., Nguyen A.P. et al. Cardiac transgenic matrix metalloproteinase-2 expression directly induces impaired contractility // *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15; 69 (3): 688–96.
59. Polyakova V., Hein S., Kostin S. et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression // *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19; 44 (8): 1609–18.
60. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // *JAMA*. 2004 Nov 17; 292 (19): 2350–6.
61. Okin P.M., Devereux R.B., Harris K.E. et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients // *Ann Intern Med*. 2007 Sep 4; 147 (5): 311–9.
62. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al., Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study // *Circulation*. 2007 Aug 14; 116 (7): 700–5.
63. Vogt A., Grube E., Glunz H.G. et al. Determinants of mortality after cardiac surgery: results of the registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) on 10 525 patients // *Eur Heart J*. 2000 Jan; 21 (1): 28–32.
64. Tjäng Y.S., van Hees Y., Kbrfer R. et al. Predictors of mortality after aortic valve replacement // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Sep; 32 (3): 469–74.
65. Allareddy V., Ward M.M., Ely J.W. et al. Impact of complications on outcomes following aortic and mitral valve replacements in the United States // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007 Jun; 48 (3): 349–57.
66. Urso S., Sadaba R., Greco E. et al. One-hundred aortic valve replacements in octogenarians: outcomes and risk factors for early mortality // *J Heart Valve Dis*. 2007 Mar; 16 (2): 139–44.
67. Melby S.J., Zierer A., Kaiser S.P. et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality // *Ann Thorac Surg*. 2007 May; 83 (5): 1651–6; discussion 1656–7.
68. Chiappini B., Camurri N., Loforte A. et al. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians // *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul; 78 (1): 85–9.
69. Gaudio M., Alessandrini F., Glioca F. et al. Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate? // *Eur Heart J*. 2005 Jan; 26 (1): 51–7.
70. Duncan A.I., Lowe B.S., Garcia M.J. et al. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement // *Ann Thorac Surg*. 2008 Jun; 85 (6): 2030–9.
71. Lamb H.J., Beyerbach H.P., de Roos A. et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation // *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18; 40 (12): 2182–8.
72. Iyem H., Sekuri C., Tavli M., Büket S. Left ventricular hypertrophy and remodeling after aortic valve replacement // *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007 Dec; 15 (6): 459–62.
73. Murakami T., Kikugawa D., Endou K. et al. Changes in patterns of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis and regurgitation with St. Jude Medical cardiac valves // *Artif Organs*. 2000 Dec; 24 (12): 953–8.
74. Tamim M., Bové T., Van Belleghem Y. et al. Aortic valve replacement with Toronto SPV in elderly patients: 10-year results // *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005 Jun; 13 (2): 143–8.
75. Taniguchi K., Takahashi T., Toda K. et al. Left ventricular mass: impact on left ventricular contractile function and its reversibility in patients undergoing aortic valve replacement // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Oct; 32 (4): 588–95.
76. Караськов А.М., Семенов И.И., Железнев С.И. и др. Ремоделирование левого желудочка после протезирования аортального клапана бескаркасными эпоксиобработанными ксенобиопротезами // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2004; 1: 10–14.
77. Zybacz-Benz R.E., Aeschbacher B.C., Schwerzmann M. Impact of left ventricular hypertrophy late after aortic valve replacement for aortic stenosis on cardiovascular morbidity and mortality // *Int J Cardiol*. 2006 Apr 28; 109 (1): 41–7.
78. Villa E., Troise G., Cirillo M. et al. Factors affecting left ventricular remodeling after valve replacement for aortic stenosis // *Cardiovasc Ultrasound*. 2006 Jun 27; 4: 25.
79. Monrad E.S., Hess O.M., Murakami T. et al. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after valve replacement // *Circulation*. 1988 Jun; 77 (6): 1345–55.
80. Jin X.Y., Zhang Z.M., Gibson D.G. et al. Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement // *Ann Thorac Surg*. 1996 Sep; 62 (3): 683–90.
81. Lund O., Erlandsen M. Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis // *J Heart Valve Dis*. 2000 Jul; 9 (4): 583–93.
82. Carnero-Alcázar M., Reguillo-Lacruz F., Alswies A. et al. Short- and mid-term results for aortic valve replacement in octogenarians // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Apr; 10 (4): 549–54.
83. Imanaka K., Kohmoto O., Nishimura S. et al. Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jun; 27 (6): 994–9.
84. Benedetto U., Melina G., Angeloni E. et al. Moderate chronic kidney disease and left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic valve stenosis // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Apr; 139 (4): 881–6.
85. Toggweiler S., Zuber M., Gerber K. et al. Left ventricular mass regression following implantation of MIRA bileaflet valves in patients with severe aortic stenosis // *Heart Vessels*. 2009 Jan; 24 (1): 37–40.
86. Caballero-Borrego J., Gómez-Doblas J.J., Valencia-Serrano F.M. et al. Influence of sex on perioperative outcomes in patients undergoing valve replacement for severe aortic stenosis // *Rev Esp Cardiol*. 2009 Jan; 62 (1): 31–8.
87. Kraszewski K., Szymanski P., Biederman A. et al. Favorable reverse remodelling of the left ventricle in elderly patients following aortic valve replacement // *Przegl Lek*. 2004; 61 (6): 600–3.
88. Cayli M., Kanada I.M., Akpinar O. et al. Diastolic function predicts outcome after aortic valve replacement in patients with chronic severe aortic regurgitation // *Clin Cardiol*. 2009 Aug; 32 (8): E19–23.
89. Burlew B.S. Diastolic dysfunction in the elderly the interstitial issue // *Am J Geriatr Cardiol*. 2004 Jan-Feb; 13 (1): 29–38.
90. Kravenbuehl H.P., Hess O.M., Monrad E.S. et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement // *Circulation*. 1989 Apr; 79 (4): 744–55.
91. Díez J., Querejeta R., López B. et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients // *Circulation*. 2002 May 28; 105 (21): 2512–7.
92. Weber K.T. Are myocardial fibrosis and diastolic dysfunction reversible in hypertensive heart disease? // *Congest Heart Fail*. 2005 Nov-Dec; 11 (6): 322–4.
93. Borger M.A., Carson S.M., Ivanov J. et al. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow up: a large retrospective study // *Ann Thorac Surg*. 2005 Dec; 80 (6): 2180–5.
94. Ennker J., Dalladaku F., Rosendahl U. et al. The stentless freestyle bioprosthesis: impact of age over 80 years on quality of life, perioperative, and mid-term outcome // *J Card Surg*. 2006 Jul-Aug; 21 (4): 379–85.
95. Jin X.Y., Zhang Z.M., Gibson D.G. et al. Effects of valve substitute on changes in left ventricular function and hypertrophy after aortic valve replacement // *Ann Thorac Surg*. 1996 Sep; 62 (3): 683–90.
96. Jin X.Y., Pepper J.R. Do stentless valves make a difference? // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Jul; 22 (1): 95–100. Review.
97. Tamim M., Bove T., Van Belleghem Y. et al. Stentless vs. stented aortic valve replacement: left ventricular mass regression // *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005 Jun; 13 (2): 112–8.
98. Risteski P.S., Martens S., Rouhollahpour A. et al. Prospective randomized evaluation of stentless vs. stented aortic biologic prosthetic valves in the elderly at five years // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Apr; 8 (4): 449–53.
99. Ruel M., Al-Faleh H., Kulik A. et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with pre-existing left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 May; 131 (5): 1036–44.
100. Kulik A., Burwash I.G., Kapila V. et al. Long-term outcomes after valve replacement for low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch // *Circulation*. 2006 Jul 4; 114 (1): Suppl: I553–8.
101. Tasca G., Brunelli F., Cirillo M. et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement // *Ann Thorac Surg*. 2005 Feb; 79 (2): 505–10.
102. Moazami N., Diodato M.D., Moon M.R. et al. Does functional mitral regurgitation improve with isolated aortic valve replacement? // *J Card Surg*. 2004 Sep-Oct; 19 (5): 444–8.
103. Ruel M., Kapila V., Price J. et al. Natural history and predictors of outcome in patients with concomitant functional mitral regurgitation at the time of aortic valve replacement // *Circulation*. 2006 Jul 4; 114 (1): Suppl: I541–6.
104. Vanden Eynden F., Bouchard D., El-Hamamsy I. et al. Effect of aortic valve replacement for aortic stenosis on severity of mitral regurgitation // *Ann Thorac Surg*. 2007 Apr; 83 (4): 1279–84.
105. Waisbren E.C., Stevens L.M., Avery E.G. et al. Changes in mitral regurgitation after replacement of the stenotic aortic valve // *Ann Thorac Surg*. 2008 Jul; 86 (1): 56–62.
106. Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H. et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart // *Circ Res*. 1990 Oct; 67 (4): 871–85.
107. Abduch M.C., Assad R.S., Rodriguez M.Q. et al. Reversible pulmonary trunk banding III: assessment of myocardial adaptive mechanisms-contribution of cell proliferation // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jun; 137 (6): 1573.
108. Саркисов Д.С., Пауков В.С. Приспособительные и компенсаторные процессы. Патология: Руководство / Под ред. М.А.Пальцева, В.С.Паукова, Э.Г.Улампбекова. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 960.

Припенал®

Эналаприл + Гидрохлортиазид

10 мг + 12,5 мг №20

10 мг + 25 мг №20

- рациональная комбинация антигипертензивных препаратов
- оптимальный уровень контроля АД в течение суток
- высокая приверженность к лечению
- благоприятный профиль безопасности



РУ № ЛС-002497 от 29.12.2006

Представительство в Москве:

ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 2, тел.: +7(495)221-70-40, факс: +7(495)221-70-46,

E-mail: hemof@hemofarm.ru

www.hemofarm.ru