

Влияние приема β -блокаторов на выживаемость больных с тяжелой аортальной регургитацией: результаты когортного исследования

Источник: *Sampat U., Varadarajan P., Turk R., et al. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. J Am Coll Cardiol 2009;54:452—457*

Результаты, полученные в ходе выполнения ретроспективного обсервационного исследования, позволяют с достаточным основанием предполагать, что применение β -блокаторов у больных с тяжелой аортальной регургитацией сопровождается повышением их выживаемости.

АГ	— артериальная гипертония
АД	— артериальное давление
АК	— аортальный клапан
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АР	— аортальная регургитация
ВКМ	— внеклеточный матрикс
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	— левый желудочек
ПАК	— протезирование аортального клапана
СН	— сердечная недостаточность
ФВ	— фракция выброса
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	— эхокардиография

Предпосылки к проведению исследования

Аортальная регургитация (АР) представляет собой заболевание, при котором отмечается перегрузка левого желудочка (ЛЖ) объемом и давлением [1]. Перегрузка объемом, обусловленная АР, приводит к активации нейроэндокринной системы, включая повышение активности β -адренорецепторов, к снижению синтеза белков миоцитами и разрушению внеклеточного матрикса (ВКМ), т.е. к изменениям, сходным с таковыми у больных с сердечной недостаточностью (СН) [1—3]. Известно, что применение β -блокаторов у больных с СН приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов и сопровождается повышением выживаемости [4—8]. Результаты экспериментальных исследований на животных с хронической АР свидетельствовали об эффективности применения β -блокаторов для профилактики дисфункции миокарда [9, 10] и о повышении выживаемости.

Цель исследования

Проверить гипотезу об эффективности применения β -блокаторов для повышения выживаемости больных с тяжелой АР.

Структура исследования

Ретроспективное обсервационное исследование, выполненное в одном крупном университетском исследовательском центре; средняя продолжительность наблюдения $4,4 \pm 4,1$ года.

Материал и методы исследования

На первом этапе в базе данных эхокардиографических исследований, выполненных в период с 1993 по 2007 г., проводили поиск случаев тяжелой АР. Тяжелой считали

АР при наличии хотя бы одного из следующих критериев: поперечный размер потока регургитации в выносящем тракте ЛЖ, достигающий 60% от диаметра выносящего тракта ЛЖ и более; наличие выраженного голодиастолического обратного кровотока в дуге аорты и брюшном отделе аорты по заключению специалиста по эхокардиографии (ЭхоКГ), имеющего III степень квалификации [11]. В целом были отобраны данные о 786 больных с тяжелой АР. Полные клинические данные о больных и результаты ЭхоКГ, а также информация о применявшейся у этих больных лекарственной терапии были получены в ходе анализа подробных выписок из истории болезни. Из анализа были исключены данные о 30 больных, которые не наблюдались в исследовательском центре после выполненной ЭхоКГ. Таким образом, в окончательный анализ были включены данные о 756 больных.

Учитывали следующие сопутствующие заболевания: 1) артериальную гипертонию (АГ), которую диагностировали при повышении артериального давления (АД) более 130/90 мм рт.ст., а также при использовании любой антигипертензивной терапии или наличии в анамнезе подтвержденной АГ; 2) сахарный диабет, который диагностировали при повышении уровня глюкозы в крови натощак более 7,0 ммоль/л или применении гипогликемических препаратов; 3) почечную недостаточность, которую диагностировали при повышении концентрации креатинина в крови до 177 мкмоль/л и более; 4) ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали при наличии хотя бы одного из следующих критериев: наличие в анамнезе подтвержденного инфаркта миокарда или атеросклеротического поражения коронарных артерий; положительные результаты пробы с физической нагрузкой; ангиографические признаки стеноза коронарных артерий на 50% и более либо указание в анамнезе на выполнение чрескожных вмешательств на коронарных артериях или коронарного шунтирования, а также наличие патологического зубца Q на ЭКГ.

Всем больным выполняли стандартную двухмерную ЭхоКГ. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ оценивали визуально специалисты по ЭхоКГ, имеющие III степень квалификации, которые непосредственно в ходе выполнения ЭхоКГ вводили в базу данных значение ФВ ЛЖ. Надежность использования такого подхода к оценке функции ЛЖ считалась достаточной, поскольку подтверждалась результатами ранее выполненными исследованиями с использованием контрастной и радиоизотопной вентрикулографии [12, 13]. Оценку структурных и доплер-эхокардиографи-

ческих показателей проводили на основании рекомендаций Американского общества специалистов по ЭхоКГ [14]. Кроме того, регистрировали данные о применении лекарственной терапии в период, совпадающий по времени с выполнением исходной ЭхоКГ; при этом учитывали прием препаратов, относящихся к следующим классам или определенных препаратов: β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, антиаритмические препараты, дигоксин, аспирин и статины. Считалось, что больной получает лекарственную терапию только в том случае, если продолжительность применения препарата(ов) была не менее 1 мес. Однако большинство больных продолжали принимать β -блокаторы и препараты, относящиеся к другим классам, в течение всего периода наблюдения (результаты которого оценивались ретроспективно).

Подробно исходные характеристики больных представлены в таблице.

Основным показателем эффективности применения лекарственной терапии считали общую смертность. Сведения о смерти больных получали с помощью анализа данных Национального индекса смертей с использованием номера карточки социального страхования. Случаи смерти оценивали вплоть до августа 2007 г., а данные о больных, которые не наблюдались до конца исследования, были включены в окончательный анализ как незавершенные наблюдения; при этом использовали данные, полученные к августу 2007 г.

Статистический анализ данных выполняли с помощью новой версии пакета программ Stat View версия 5.01 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина). Сравнение кривых выживаемости Каплана—Мейера в группах больных с тяжелой АР, которые применяли или не применяли β -блокаторы, проводили с помощью лог-рангового критерия. При сравнении исходных характеристик использовали t -критерий Стьюдента или критерий χ^2 для непрерывных данных и качественных признаков соответственно. Для учета сопутствующих заболеваний и неравномерности распределения ковариат применяли модель пропорциональных рисков Кокса и анализ шкал для снижения вероятности возникновения систематической ошибки, связанной с предпочтительным назначением того или иного лечения. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

В целом по данным анализа ЭхоКГ, АР диагностировалась у 756 больных (средний возраст 61 ± 18 лет; 59% мужчины; средняя ФВ ЛЖ $54 \pm 19\%$). Сахарный диабет, АГ и ИБС исходно отмечались у 14, 65 и 33% больных соотв. В целом в исследуемой когорте частота применения β -блокаторов достигала 47%. В ходе наблюдения протезирование аортального клапана (ПАК) было выполнено у 38% больных. Наиболее вероятной причиной развития АР, по данным ЭхоКГ, были двустворчатый аортальный клапан (АК); расширение корня аорты; дегенеративные изменения створок АК или кальцификация АК, а также ранее перенесенный инфекционный эндокардит, которые отмечались у 10, 10, 30 и 10% больных соотв. В остальных случаях развитие АР считалось обусловленным несколькими причинами или механизм развития АР оставался неуточненным.

Результаты сравнения исходных характеристик больных с тяжелой АР, принимавших β -блокаторы (группа

β -блокаторов), и не принимавших β -блокаторы (группа контроля), представлены в таблице. Больные, принимавшие β -блокаторы, в целом были моложе, чем больные контрольной группы (60 ± 17 и 63 ± 18 лет; $p=0,01$), у них чаще диагностировались ИБС (в 38 и 29% случаев соотв.; $p=0,007$) и АГ (в 74 и 56% случаев соотв.; $p<0,0001$), а также чаще выполнялось ПАК (в 49 и 28% случаев соотв.; $p<0,0001$) и они чаще принимали ингибиторы АПФ (в 52 и 40% случаев соотв.; $p=0,0005$).

В ходе наблюдения в среднем в течение $4,4 \pm 4,1$ года в целом умер 321 больной: в группе применения β -блокаторов и контрольной группе 124 и 197 больных соотв. Выживаемость через 1 год и 5 лет в группе приема β -блокаторов ($n=355$) достигала 90 и 70% соотв., а в группе контроля ($n=401$) — 75 и 55% соотв. ($p=0,0009$).

Для проверки гипотезы о связи положительного влияния приема β -блокаторов на выживаемость с их противошемическим действием был выполнен анализ с учетом наличия или отсутствия ИБС. Из числа больных ИБС ($n=253$) в целом умер 141 (из них 81 принимал β -блокаторы и 61 не принимал эти препараты), а среди больных без ИБС ($n=503$) умерли 180 (из них 63 принимали β -блокаторы и 117 не принимали). В отсутствие ИБС выживаемость в течение 1 года и 5 лет при использовании β -блокаторов достигала 90 и 75% соотв., в то время как в отсутствие применения β -блокаторов эти показатели составляли 75 и 62% соотв. ($p=0,02$; по данным анализа, выполненного с учетом возраста, пола и ФВ ЛЖ, $p=0,03$). При наличии ИБС выживаемость в течение 1 года и 5 лет при использовании β -блокаторов достигала 85 и 65% соотв., а в отсутствие применения β -блокаторов — 72 и 45% соотв. ($p=0,0002$), что свидетельствовало об эффективности применения β -блокаторов независимо от наличия ИБС. Для больных с ИБС стандартизованное $p=0,002$.

Кроме того, был выполнен анализ для исключения возможного влияния приема β -блокаторов на смертность только за счет антигипертензивного эффекта у больных с сопутствующей АГ. В ходе выполнения такого анализа отдельно анализировали данные у больных с АГ в анамнезе ($n=487$) и больных, не имевших указаний на АГ ($n=269$). Из 487 больных с АГ 263 принимали β -блокаторы. В целом умер 231 больной с АГ (из них у 101 применялись β -блокаторы и у 130 не применялись). В подгруппе больных без АГ из 269 умерли 90 (из них у 24 применялись β -блокаторы, а у 66 не применялись). Применение β -блокаторов приводило к статистически значимо более высокой выживаемости больных с АГ: в течение 1 года и 5 лет при использовании β -блокаторов выживаемость достигала 88 и 68% соотв., а в отсутствие приема β -блокаторов — 75 и 52% соотв. ($p=0,0007$ для сравнения между больными с АГ, принимающими и не принимающими β -блокаторы). По данным анализа, выполненного с учетом возраста, пола и ФВ ЛЖ, значение p для различий между больными с АГ, принимающими и не принимающими β -блокаторы, становилось равным 0,02. В отсутствие АГ выживаемость больных в течение 1 года и 5 лет при использовании β -блокаторов достигала 90 и 81% соотв., в то время как в отсутствие приема β -блокаторов этот показатель составлял 78 и 68% соотв. ($p=0,03$). Таким образом, результаты анализа свидетельствовали о положительном влиянии приема β -блокаторов, которое не зависело от наличия или отсутствия АГ.

Данные о частоте сердечных сокращений (ЧСС) были доступны у 657 из 756 больных. Влияние приема β -бло-

каторов на выживаемость оценивали в подгруппах больных с ЧСС, соответствующей квартилям распределения данного показателя. Применение β -блокаторов не сопровождалось улучшением выживаемости у больных с ЧСС, соответствующей 1-му и 2-му квартилю (т.е. у больных с низкой ЧСС), но сопровождалось улучшением выживаемости у больных с ЧСС, соответствующей 3-му и 4-му квартилю ($p=0,04$ и $p=0,001$ соотв.). Таким образом, положительный эффект применения β -блокаторов при АР отмечался у больных с более высокой ЧСС.

Для учета ряда вмешивающихся факторов применяли две модели регрессионного анализа Кокса. При использовании первой из них оценивали влияние применения β -блокаторов на выживаемость с учетом всех различий между группами, для которых значение p составляло 0,1 и менее. Стандартизованное ОР смерти за счет приема β -блокаторов по данным такого анализа достигало 0,74 (при 95% ДИ от 0,57 до 0,97; $p=0,03$). В случае использования второй модели учитывали влияние таких факторов, как возраст, пол, ЧСС, наличие почечной недостаточности, ФВ ЛЖ, а также выполнение ПАК. Результаты этого анализа не изменяли результатов анализа, полученных при использовании первой модели (ОР=0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,93; $p=0,01$).

Для учета неравномерности распределения ковариат между группой приема β -блокаторов выполняли анализ шкал для оценки вероятности возникновения систематической ошибки, связанной с предпочтительным назначением того или иного лечения. Вероятность применения β -блокаторов (шкалу для оценки вероятности) для каждо-

го больного моделировали с помощью логистической регрессионной модели с учетом индивидуальных для больного значений ковариат. Известно, что выполнение такого анализа позволяет уменьшить выраженность систематической ошибки [15—17]. Результаты анализа с помощью регрессионной модели Кокса с использованием шкал для оценки вероятности возникновения систематической ошибки, связанной с предпочтительным назначением β -блокаторов, свидетельствовали о том, что применение β -блокаторов можно рассматривать как независимый прогностический фактор более высокой выживаемости больных с АР ($p=0,01$).

Для оценки влияния применения β -блокаторов только на выживаемость, а не на ПАК, отдельно выполняли анализ, в ходе которого данные о больных, не наблюдавшихся до конца исследования, были включены в окончательный анализ как незавершенные наблюдения; при этом использовали данные, полученные к моменту выполнения ПАК. Результаты анализа кривых Каплана—Мейера свидетельствовали о более высокой выживаемости больных, у которых применялись β -блокаторы, по сравнению с больными, у которых препараты этого класса не использовались ($p=0,05$).

Вывод

Результаты, полученные в ходе выполнения ретроспективного обсервационного исследования, позволяют с достаточным основанием предполагать, что применение β -блокаторов у больных с тяжелой АР сопровождается повышением их выживаемости.

Комментарий

Результаты выполненного обсервационного исследования свидетельствуют о возможном положительном влиянии приема β -блокаторов на выживаемость больных с тяжелой АР, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС или АГ. Однако следует отметить, что эффективность применения β -блокаторов преимущественно отмечалась у больных с повышенной ЧСС.

Известно, что АР приводит к ремоделированию ЛЖ; гипертрофии, дегенерации и апоптозу миоцитов; увеличению содержания внутриклеточного коллагена и увеличению ВКМ. Перегрузка ЛЖ объемом за счет хронической АР обуславливает развитие нескольких компенсаторных механизмов, включая увеличение конечного диастолического объема и компенсаторную гипертрофию миокарда ЛЖ. Вслед за этим увеличивается посленагрузка ЛЖ (о чем свидетельствует увеличение среднего систолического напряжения стенки ЛЖ), что способствует прогрессированию гипертрофии [18—21]. На определенном этапе развивается систолическая дисфункция ЛЖ, которая вначале бывает обратимой, а впоследствии становится необратимой [19—21]. Использование индексов сократительной способности миокарда позволяет выявлять дисфункцию миокарда как у больных с тяжелой АР в отсутствие клинических проявлений порока, так и у больных с умеренно выраженной или тяжелой АР, у которых ФВ ЛЖ остается нормальной [22]. Несмотря на нормальную ФВ ЛЖ, при тяжелой АР отмечается нарушение сократимости ЛЖ по его длинной оси [23]. Результаты анализа данных, полученных с помощью эндомиокардиальной биопсии, свидетельствовали о том, что при АР по сравнению с

аортальным стенозом отмечается более выраженная распространенность дегенерации кардиомиоцитов [24]. В дальнейшем будет обсуждаться возможность предупреждения таких патологических изменений за счет применения β -блокаторов.

Каковы же возможные механизмы положительного действия β -блокаторов при АР? Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствуют о том, что при АР отмечаются повышение концентрации катехоламинов в крови, а также увеличение выраженности фиброза миокарда и дегенерации кардиомиоцитов [24—26]. По данным А. Gupta и соавт. [27], в культуре фибробластов сердца в условиях, сходных с АР, отмечается увеличение синтеза фибронектина. Е. Plante и соавт. [9] изучали эффективность применения метопролола у взрослых крыс самцов с хронической АР. В ходе исследования было установлено, что применение метопролола приводило к увеличению экспрессии матричной РНК β_1 -адренорецепторов, а также снижению уровня белка G, связанного с рецептором киназы, и уменьшению площади поперечного сечения кардиомиоцитов, а также положительно влияет на ремоделирование ВКМ за счет подавления образования коллагена и экспрессии фибронектина. Впоследствии в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных было установлено, что применение метопролола при АР приводило к увеличению выживаемости в течение 1 года, уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, снижению давления наполнения ЛЖ и выраженности субэндокардиального фиброза ЛЖ, а также способствовало восстановлению нормально-

го соотношения β -адренорецепторов [10]. Результаты исследования на животных с экспериментальной СН также свидетельствовали о том, что применение β -блокаторов даже в дозах, которые не вызывают снижения АД в большом круге кровообращения, приводит к предупреждению развития фиброза миокарда [28, 29].

Эффективно ли применение β -блокаторов после выполнения ПАК? К. Matsuyama и соавт. [30] изучали эффективность применения β -блокаторов у больных с нормальной ФВ ЛЖ после ПАК по поводу хронической АР и установили, что у больных, которые применяли комбинированную терапию β -блокатором и ингибитором АПФ, по сравнению с больными, принимающими β -блокаторы в отсутствие приема ингибитора АПФ, после операции отмечалось статистически значимое снижение индексов объема и массы ЛЖ. Однако число включенных в исследование больных было недостаточным для обеспечения его статистической мощности, а эффекты приема β -блокаторов оценивались только после выполнения ПАК.

В какой степени эффективность применения β -блокаторов зависела от исходной ЧСС? Распространено мнение о том, что увеличение ЧСС при тяжелой АР оказывает положительные эффекты, поскольку при более высокой ЧСС возможно укорочение периода диастолы, в течение которого и развивается АР. Однако увеличение ЧСС также приводит к уменьшению опорожнения левого предсердия и снижению миокардиального кровотока. Кроме того, более высокая ЧСС отражает более высокий уровень катехоламинов в крови, которые могут оказывать кардиотоксическое действие. Пока не установлена ЧСС, которая бы оптимально влияла на гемодинамику больных с АР. В ходе выполнения данного обсервационного исследования эффективность применения β -блокаторов отмечалась у больных с более высокой ЧСС, что, возможно, отражает преимущества использования β -блокаторов при более высоком тоне симпатического отдела вегетативной нервной системы. Нельзя также исключить, что у больных с тяжелой АР оптимальная ЧСС, к которой следует стремиться, находится в диапазоне от 70 до 80 уд/мин, поскольку у больных с исходной ЧСС менее 70 уд/мин не было отмечено эффективности применения β -блокаторов. Однако, по мнению авторов, выживаемость больных с тяжелой АР за счет применения β -блокаторов, скорее всего, улучшалась за счет их влияния на клетки сердца и биохимические процессы, а не на гемодинамику.

Данное обсервационное исследование, по-видимому, было первым клиническим исследованием, результаты которого позволяют предположить, что прием β -блокаторов обуславливает снижение смертности больных с тяжелой АР. Такой эффект не зависел от наличия или отсутствия ИБС либо АГ, так что эффективность применения β -блокаторов, вероятно, была обусловлена механизмами, не связанными с антигипертензивным или противоишемическим действием препаратов этого класса. Избирательное действие β -блокаторов у больных с более высокой ЧСС, возможно, свидетельствует о том, что эффект от их применения осуществляется за счет предупреждения последствий повышенного уровня катехоламинов и сопровождается повышением регуляции β -адренорецепторов миокарда. Кроме того, применение β -блокаторов может влиять на металлопротеиназы, что, возможно, обуславливает уменьшение ремоделирования ЛЖ и

его диастолическую жесткость [28, 29]. Применение β -блокаторов приводит также к замедлению скорости апоптоза и уменьшению выраженности гипертрофии миоцитов [31].

Кроме того, β -блокаторы оказывают противоаритмическое действие, что, вероятно, снижает риск развития предсердных и желудочковых аритмий.

Каково же клиническое значение этого исследования? К сожалению, оно имеет существенный недостаток, характерный в целом для ретроспективных исследований, который обусловлен неоднородностью включенных в него больных, что определялось различиями в таких характеристиках, как выполнение ПАК, наличие ИБС и АГ, а также степень нарушения функции ЛЖ. Кроме того, ввиду ретроспективного характера исследования в нем не была предоставлена информация о том, какие β -блокаторы применялись и в каких дозах, а также отсутствовали подробные данные о сопутствующей терапии. Хотя в целях учета сопутствующих заболеваний и уменьшения неоднородности распределения ковариат в группе приема β -блокаторов и группе контроля авторы применяли анализ шкал для снижения вероятности возникновения систематической ошибки, связанной с предпочтительным назначением того или иного лечения, использование такого анализа не позволяет полностью исключить возможность систематических ошибок. Поскольку не представляется возможным выявить и учесть все вмешивающиеся факторы, нельзя полностью исключить наличие различий по характеристикам больных в группе применения β -блокаторов и в группе контроля. Такие различия включают возраст, распространенность ИБС и АГ, а также ЧСС, конечный диастолический размер ЛЖ, наличие гипертрофии ЛЖ, сопутствующую терапию, частоту выполнения ПАК или коронарного шунтирования. Кроме того, в ходе выполнения исследования терапия начиналась в разное время, что могло приводить к возникновению систематической ошибки, связанной с разным временем начала приема β -блокаторов.

Учитывая указанные ограничения данного исследования, его результаты можно скорее рассматривать в качестве основания для выдвижения гипотезы, но нельзя считать доказательствами, которые позволят изменить тактику применения β -блокаторов в клинической практике. Однако несмотря на такие ограничения, полученные в ходе анализа данные могут считаться надежным источником важной с клинической точки зрения информации, поскольку в исследовании были включены данные о достаточно большом числе больных с тяжелой АР, а полученные результаты свидетельствуют об устойчивом эффекте приема β -блокаторов в подгруппах больных с разными характеристиками.

По мнению U. Elkaum [32], высказанному в редакционной статье, результаты представленного исследования позволяют отказаться от существующих рекомендаций (не основанных на доказательной информации) о нецелесообразности применения β -блокаторов при АР. Применение β -блокаторов для лечения таких сопутствующих заболеваний, как АГ, аритмии и ИБС, у больных с АР представляется определенно обоснованным и эффективным. Полученные в ходе этого исследования результаты должны стать основанием для разработки и проведения крупного проспективного РКИ в целях оценки терапевтических эффектов применения β -блокаторов при лечении больных с клинически значимой АР.

Таблица. Исходные характеристики больных, включенных в исследование

Характеристика	Группа приема β-блокатора (n=355)	Группа контроля (n=355)	p
Возраст, годы*	60±17	63±18	0,01
Мужской пол, число больных (в %)	63	56	0,06
Наличие определенных заболеваний, число больных (в %):			
ИБС	38	29	0,007
артериальная гипертония	74	56	<0,0001
сахарный диабет	15	13	0,36
почечная недостаточность	21	20	0,67
сердечная недостаточность	72	68	0,19
фибрилляция предсердий	24	27	0,27
ЧСС, уд/мин*	76±26	66±38	<0,0001
ФВ ЛЖ, %*	54±18	54±19	0,68
КДР ЛЖ, см*	5,8±1,0	5,6±1,1	0,05
КСР ЛЖ, см*	4,0±1,2	3,9±1,2	0,07
ТМЖП, см*	1,3±0,25	1,2±0,26	0,001
ТЗСЛЖ, см*	1,2±0,21	1,1±0,24	0,002
Систолическое давление в легочной артерии более 60 мм рт.ст., число больных (в %)	16	18	0,54
Применение лекарственных препаратов, относящихся к определенным классам, число больных (в %):			
аспирин	47	32	<0,0001
ингибиторы АПФ	53	40	0,0005
статины	30	12	<0,0001
дигидропиридиновые АК	22	16	0,03
недигидропиридиновые АК	13	14	0,67
Выполнение хирургических вмешательств на сердце, число больных (в %):			
ПАК	49	29	<0,0001
КШ	20	13	0,005

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АК — антагонист кальция; ПАК — протезирование аортального клапана; КШ — коронарное шунтирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Carabello B.A. Aortic regurgitation: a lesion with similarities to both aortic stenosis and mitral regurgitation. *Circulation* 1990;82:1051—1053.
- Yoshikawa T, Handa S, Yamada T, et al. Sequential changes in sympathetic regulation and contractile function following aortic regurgitation in rabbit heart. *Eur Heart J* 1993;14:1404—1409.
- Fondard O, Detaint D, Jung B, et al. Extracellular matrix remodeling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Eur Heart J* 2005;26:133—341.
- Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, et al. Effect of beta blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:412—417.
- Mayer B, Holmer S.R., Hengstenberg C, et al. Functional improvement in heart failure patients treated with beta-blockers is associated with a decline of cytokine levels. *Int J Cardiol* 2005;103:182—186.
- Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001;49:430—439.
- Cinquegrana G, D'Aniello L., Landi M., et al. Effects of different degrees of sympathetic antagonism on cytokine network in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2005;11:213—219.
- Tanaka S., Yamagishi R., Tsutsui M., et al. Tissue- and dose-dependent alteration of stress inducible proteins by B2-adrenoceptor agonist, salbutamol, in rats. *J Toxicol Sci* 2005;30:305—314.
- Plante E., Lachance D., Gaudreau M., et al. Effectiveness of betablockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Circulation* 2004;110:1477—1483.
- Plante E., Lachance D., Champetier S., et al. Benefits of long-term (beta)-blockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1888—1895.
- Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E., et al. Recommendation for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777—802.
- Van Royen N., Jaffe C.C., Krumholz H.M. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77:843—850.
- Amico A.F., Lichtenberg G.S., Reisner S.A., et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989;118:1259—1265.
- Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358—367.
- D'Agostino R.B. Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment group to a nonrandomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265—2281.

16. *Cochran W.* Planning and Analysis of Observational Studies. New York, NY: Wiley, 1983.
17. *D'Agostino R.B. Jr.* Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation* 2007;115:2340—2343.
18. *Wisnibaugh T., Spann J.F., Carabello B.A.* Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:916—923.
19. *Carroll J.D., Gaasch W.H., Zile M.R., Levine H.J.* Serial changes in left ventricular function after correction of chronic aortic regurgitation: dependence on early changes in preload and subsequent regression of hypertrophy. *Am J Cardiol* 1983;51:476—482.
20. *Fioretti P., Roelandt J., Sclavo M., et al.* Postoperative regression of left ventricular dimensions in aortic insufficiency: a long-term echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:856—861.
21. *Kumpuris A.G., Quinones M.A., Waggoner A.D., et al.* Importance of preoperative hypertrophy, wall stress and end-systolic dimension as echocardiographic predictors of normalization of left ventricular dilatation after valve replacement in chronic aortic insufficiency. *Am J Cardiol* 1982;49:1091—1100.
22. *Sokmen G., Sokmen A., Duzenli A., et al.* Assessment of myocardial velocities and global function of the left ventricle in asymptomatic patients with moderate-to-severe chronic aortic regurgitation: a tissue Doppler echocardiographic study. *Echocardiography* 2007;24:609—614.
23. *Vinereanu D., Ionescu A.A., Fraser A.G.* Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 2002;85:30—36.
24. *Maron B.J., Ferrans V.J., Roberts W.C.* Myocardial ultrastructure in patients with chronic aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1975;35:725—739.
25. *Borer J.S., Truter S., Herrold E.M., et al.* Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload. *Circulation* 2002;105:1837—1842.
26. *Taniguchi K., Kawamaoto T., Kuki S., et al.* Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. *Clin Cardiol* 2000;23:608—614.
27. *Gupta A., Carter J.N., Truter S.L., et al.* Cellular response of human cardiac fibroblasts to mechanically simulated aortic regurgitation. *Am J Ther* 2006;13:8—11.
28. *Senzaki H., Paolucci N., Gluzband Y.A., et al.* Beta-blockade prevents sustained metalloproteinase activation and diastolic stiffening induced by angiotensin II combined with evolving cardiac dysfunction. *Circ Res* 2000;86:807—815.
29. *Hall S.A., Cigarroa C.G., Marcoux L., et al.* Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154—1161.
30. *Matsuyama K., Ueda Y., Ogino H., et al.* Beta-blocker therapy in patients after aortic valve replacement for aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2000;73:49—53.
31. *Sabbah H.N., Sharov V.G., Gupta R.C., et al.* Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1698—1705.
32. *Elkayam U.* Beta-Blockers in the Treatment of Aortic Regurgitation. A New Opportunity? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:458—459.