

КОМПЛЕКСНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ж. Сизова, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

По данным литературы, патогенетическое применение коэнзима Q_{10} в комбинированной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обосновано. Коэнзим Q_{10} не только улучшает эндотелиальную функцию, но и дает кардиопротективный эффект благодаря выраженным антиоксидантным свойствам, особенно важным для работы миокарда при ССЗ.

Ключевые слова: коэнзим Q_{10} , артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фармакотерапия.

Несмотря на успехи в понимании патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возможности современной фармакотерапии, артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в экономически развитых странах по-прежнему остаются частой причиной инвалидизации и высокой смертности [8].

Известно, что при ССЗ в условиях тканевой гипоксии, помимо нейрогуморальных расстройств, существуют и другие процессы, оказывающие существенное влияние на сосуды и миокард в целом и способствующие нарушению функции эндотелия, изменению структуры и функции сердца и прогрессированию заболеваний [4, 8].

Высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток и метаболические процессы, в том числе перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процессов гликолиза и окисления глюкозы и др., приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса. Возможным способом влияния на симптомы и качество жизни больных ССЗ является коррекция нарушений на молекулярном уровне [2].

Одно из наиболее перспективных и изученных терапевтических средств, использующихся в этих целях, — коэнзим Q_{10} (Ко Q_{10}) [1, 6]. Убихинон, или Ко Q_{10} , — витаминоподобное вещество, которое синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов. Это сложный, многоступенчатый процесс, регулируемый несколькими ферментными системами. При дефиците витаминов и микроэлементов, нарушениях со стороны регулирующих ферментных систем даже в отсутствие какой-либо патологии эндогенный биосинтез Ко Q_{10} не обеспечивает потребностей организма [5].

Ко Q_{10} содержится во всех клетках организма, он необходим для синтеза аденозинтрифосфата в ходе

окислительного фосфорилирования в митохондриях. Биохимические исследования показали, что именно митохондрии являются основным источником активных форм кислорода (АФК) — кислородных радикалов [1, 6]. Если Ко Q_{10} не хватает для транспорта электронов, они начинают уходить в межмембранное пространство, что способствует образованию АФК.

Не менее важна и другая функция убихинона — антиоксидантная [1]. Сегодня надежды исследователей на предотвращение окисления клеточных мембран связаны с витаминами, антиоксидантами, особенно с витамином Е. В то же время накапливается все больше данных о том, что убихинон является одним из наиболее важных антиоксидантов, поскольку он вырабатывается в самом организме.

Особое свойство Ко Q_{10} — его способность восстанавливаться под действием ферментных систем организма, в то время как другие антиоксиданты окисляются необратимо [6]. Существенно, что он оказывает влияние на экспрессию генов, связанных с клеточным метаболизмом, передачей сигналов от клетки к клетке, регулирует физико-химические свойства мембран и эндотелиальную функцию, модулирует количество β -интегринов на поверхности моноцитов крови.

Известно, что наибольшее количество Ко Q_{10} содержится в тканях органов с высокими энергетическими затратами или метаболической активностью — в сердце, печени, почках и мышцах [1, 6]. В кардиомиоцитах содержание Ко Q_{10} выше, чем в тканях других органов, что объясняется наибольшими энергетическими потребностями миокарда. Уровень Ко Q_{10} в плазме крови в целом отражает его содержание в тканях.

Ко Q_{10} В ЛЕЧЕНИИ АГ

К настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный и клинический опыт применения Ко Q_{10} при АГ. Так, в эксперименте установлено, что у крыс с АГ и гипертрофией миокарда почти вдвое повышен выброс гидроксилированного радикала. Эти данные были подтверждены результатами сравнения эффекта ишемии миокарда у здоровых крыс и крыс с гипертрофированным миокардом на фоне гипертонии; у последних количество образующихся гидроксильных радикалов было значительно больше [16].

Полученные в эксперименте данные нашли подтверждение в дальнейшем в клинике. Применение Т. Yamagami и соавт. (1986) Ко Q_{10} в дозе 60 мг/сут в течение 8 нед в режиме монотерапии у больных АГ достоверно снизило систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД — со 166/98 до 145/87 мм рт. ст. В мета-анализе F. Rosenfeldt и соавт. (2007) упоминаются еще несколько исследований. В двойном слепом исследовании была подтверждена эффективность Ко Q_{10} в лечении больных эссенциальной АГ. В исследование были включены больные АГ со сниженной концентрацией Ко Q_{10} в плазме крови. Через 12 нед непрерывного приема Ко Q_{10} в дозе 100 мг/сут САД снизилось со 167 до 148 мм рт. ст., ДАД — с 97 до 91 мм рт. ст. Пациенты, включенные в исследование, не получали терапию другими антигипертензивными препаратами. Достоверного снижения САД и ДАД в группе больных АГ, получавших плацебо, выявлено не было.

Особый интерес представляют результаты изучения в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании применения Ко Q_{10} у больных, страдающих изолированной систолической АГ [12]. Согласно

дизайну протокола, в течение 10 дней пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов, им назначали в виде монотерапии CoQ_{10} в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения составила 12 нед. Через 12 нед САД у пациентов снизилось в среднем на $17,8 \pm 7,3$ мм рт. ст. Достоверных изменений уровня ДАД отмечено не было. К 12-й неделе непрерывного приема CoQ_{10} достоверное снижение САД было достигнуто у 55% пациентов.

Отметим хорошую переносимость CoQ_{10} . Только 1 пациент прекратил прием препарата после 1-го дня из-за легкой тошноты. При этом достоверной связи между возникшим явлением и приемом препарата не установлено.

Полученные данные подтверждаются результатами других авторов. Так, лечение 109 пациентов с систолической АГ CoQ_{10} в составе комбинированной фармакотерапии приводило к снижению АД со 159/94 до 147/85 мм рт. ст. У 51% больных, получавших CoQ_{10} , оказалось возможным прекратить прием 1 или 2 из применявшихся ими ранее антигипертензивных лекарственных средств. При этом авторы полагают, что антигипертензивный эффект CoQ_{10} на самом деле был несколько выше, чем предполагалось по снижению среднего уровня АД [10].

Особого внимания заслуживают работы, в которых лечение больных АГ проводили под контролем концентрации CoQ_{10} в плазме крови. Дозу препарата подбирали индивидуально – так, чтобы уровень концентрации CoQ_{10} в крови достиг 2 мкг/мл. Повышение концентрации CoQ_{10} в плазме крови сопровождалось улучшением функционального статуса больных АГ и снижением потребности в гипотензивной терапии. Более того, было отмечено существенное уменьшение толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и улучшение диастолической функции миокарда [17].

Таким образом, анализ современных данных литературы свидетельствует о том, что CoQ_{10} играет важную роль в процессах клеточного энергообмена, выполняя коферментную и антиоксидантную функции. С учетом его антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости CoQ_{10} можно рекомендовать для лечения АГ как в качестве альтернативного средства, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Механизм снижения АД может быть обусловлен не только предотвращением окислительного стресса, но и улучшением инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови [20]. Однако для получения более полных данных о механизме антигипертензивного действия CoQ_{10} при АГ целесообразно проведение дальнейших исследований.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ CoQ_{10} В ЛЕЧЕНИИ ИБС

Коррекция энергетических и метаболических нарушений в миокарде у больных ИБС – одна из основных задач современной кардиологии наряду с традиционной антиангинальной терапией [2]. В условиях хронической ишемии у больных ИБС высока активность процессов свободнорадикального окисления [3]. Свободные радикалы повреждают клеточные мембраны, снижают активность ферментативных систем, нарушают внутри- и внеклеточный обмен, активируют процессы ПОЛ, что приводит к нарушению энергообмена в клетках, к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [3]. В связи с этим представляются перспективными влияние на энергетику клеточного метаболизма и подавление процессов свободнорадикального окисления,

в том числе – с использованием CoQ_{10} . Известные сегодня результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения препаратов CoQ_{10} при ИБС, в том числе после острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Выявлен один из возможных механизмов положительного действия CoQ_{10} при ОИМ – предотвращение развития синдрома удлинённого интервала QT. Последний, как известно, сопряжен с более частой кардиальной смертью, особенно у больных с ИМ. В. Kuklinski. и соавт. (1994) наблюдали в течение 1 года 161 пациента с ОИМ. Через 6 ч от начала ОИМ госпитализированные больные рандомизированно получали либо плацебо ($n=29$), либо CoQ_{10} ($n=32$) в дозе 100 мг/сут в сочетании с селеном (500 мг/сут) на фоне стандартного лечения, применяемого при ОИМ и в постинфарктном периоде. У 40% больных контрольной группы наблюдалось удлинение интервала QT до >440 мс, в группе больных, получавших антиоксиданты (селен и CoQ_{10}), удлинения интервала QT не наблюдалось ($p < 0,001$). В течение 1 года умерли от повторных инфарктов 6 (20%) больных контрольной группы и ни один – из основной (исключение – 1 смерть от некардиальной причины) [9].

Интересны данные о влиянии CoQ_{10} на эндотелиальную дисфункцию у 40 больных дислипидемией и сахарным диабетом типа 2 (СД2), т.е. у лиц с наиболее выраженными факторами риска (ФР) развития атеросклероза и ИБС [3]. Больные были разделены на 2 равноценные группы, получавшие в течение 12 нед CoQ_{10} или плацебо. В качестве группы сравнения под наблюдением находились 18 человек без ФР. У больных СД и гиперлипидемией была выявлена эндотелиальная дисфункция, выражавшаяся в более слабом ответе на реактивную гиперемии (РГ) после снятия манжетки, обтурирующей плечевую артерию ($3,8 \pm 0,5\%$), чем у лиц без СД ($6,4 \pm 1,0\%$; $p < 0,01$). Вазодилатация, обусловленная потоком крови (реактивная), у больных, получавших CoQ_{10} , была более выраженной, чем в группе плацебо ($1,6 \pm 0,3$ против $0,4 \pm 0,5\%$; $p < 0,005$). Содержание CoQ_{10} в крови у лиц, получавших этот препарат, было в 3 раза больше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$) [3].

В. Михин и соавт. (2010) изучали эффективность отечественного препарата CoQ_{10} (Кудесан) в качестве эндотелийпротективного средства у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) на фоне базисной антиангинальной терапии. Было показано, что применение Кудесана в дозе 60 мг/сут в составе комплексной терапии приводило к увеличению диаметра плечевой артерии и чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, а также к снижению линейной скорости кровотока в плечевой артерии в пробе с РГ. Исследователи пришли к выводу, что выраженность эндотелийпротективного воздействия CoQ_{10} у больных стабильной стенокардией напряжения зависит от исходной выраженности эндотелиальной дисфункции. Показано также, что применение CoQ_{10} в комплексной терапии больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК способствовало улучшению NO-синтезирующей функции эндотелия сосудов [7].

Полученные результаты подтверждены в отечественных исследованиях. Так, в работе А. Харченко и Г. Шаровой (2007) показано, что добавление CoQ_{10} в дозе 60 мг/сут к стандартной терапии приводит к уменьшению частоты ангинозных болей,

потребности в нитроглицерине и к повышению толерантности к физическим нагрузкам.

Таким образом, КоQ₁₀ обладает антиангинальными свойствами и может применяться в комплексной терапии стабильной ИБС и ОИМ.

ПРИМЕНЕНИЕ КоQ₁₀ В ЛЕЧЕНИИ ХСН

С изменением взглядов на патогенез ХСН изменилась и фармакотерапевтическая тактика лечения этого заболевания. Попытки достижения более выраженной степени нейrogормональной блокады с применением лекарственных препаратов различных групп, влияющих на активность разных звеньев системы нейrogормональной регуляции (блокаторы эндотелина, нейтральной эндопептидазы, фактора некроза опухолей, вазопрессина), успеха не имели, что побудило к поиску новых путей медикаментозного лечения пациентов, страдающих ХСН.

Существует по крайней мере 3 положения, обосновывающих применение КоQ₁₀ у больных ХСН. Во-первых, это хорошо известная роль КоQ₁₀ в миокардиальной биоэнергетике; во-вторых, его антиоксидантные возможности; в-третьих, данные о его дефиците в миокарде и плазме крови больных ХСН [8].

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения КоQ₁₀ при ХСН [8]. Установлено, что по мере нарастания ХСН прогрессивно снижается концентрация КоQ₁₀ в крови [7]. Мета-анализ 13 двойных слепых рандомизированных исследований показал, что КоQ₁₀ достоверно улучшает ФК ХСН, повышает толерантность больных к

физическим нагрузкам, снижает частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [1, 5]. Аналогичные результаты были получены в работах других авторов (Rosenfeldt F., 2003), обобщивших данные 9 рандомизированных исследований о влиянии КоQ₁₀ на симптомы ХСН [13]. В ряде работ показано, что применение КоQ₁₀ в суточной дозе от 100 до 200 мг сопровождается не только улучшением клинико-функционального состояния больных ХСН, но и увеличением сократительной способности миокарда [14].

Особого внимания заслуживает опыт применения КоQ₁₀ у больных тяжелой ХСН в масштабном исследовании продолжительностью 1 год, в которое были включены более 640 больных ХСН III–IV ФК. Согласно дизайну исследования, основная группа больных ХСН получала стандартную терапию+КоQ₁₀ в дозе 2 мг/кг, контрольная – стандартную терапию в сочетании с плацебо. По результатам исследования, продолжительный прием КоQ₁₀ в сочетании с базисной терапией приводил к достоверному уменьшению частоты госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [11].

Применение КоQ₁₀ при ХСН базируется в первую очередь на том, что содержание КоQ₁₀ в миокарде у больных ХСН снижено, что коррелирует с тяжестью и прогнозом ХСН [18]. Введение КоQ₁₀ извне обеспечивает повышение его концентрации в крови и миокарде и сопровождается кардиопротективным эффектом, что выражается в улучшении сократительной функции ЛЖ [10].

Однако следует отметить, что ряд исследований, хотя их было и немного, завершились не совсем успешно [16].

Кудесан® – препарат коэнзима Q₁₀

Источник коэнзима Q₁₀, который:

- обладает кардиопротекторными свойствами, являясь сильным антиоксидантом;
- оказывает кардиотрофическое действие за счет участия в энергообеспечении клеток, что особенно важно для работы миокарда.

Коэнзим Q₁₀ является средством профилактики¹ и эффективно работает в составе комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистого континуума:

- хронической сердечной недостаточности,
- ишемической болезни сердца,
- артериальной гипертензии.



Не является лекарством. Реклама.

Изображения используются в иллюстративных целях. Представленные в изображениях лица являются моделями.



www.akvion.ru
www.qudesan.ru

Анализируя возможные причины недостаточной эффективности КоQ₁₀, можно сделать вывод, согласно которому положительные клинико-гемодинамические эффекты достигаются лишь при высоких концентрациях КоQ₁₀ в плазме. В некоторых неуспешных исследованиях были использованы низкие дозы КоQ₁₀, и не во всех клинических протоколах с КоQ₁₀ больные ХСН получали адекватную базисную фармакотерапию [12, 19].

Наш собственный опыт определения оптимальной дозы КоQ₁₀ (Кудесан) для больных ХСН, получающих стандартную терапию, показал, что у пациентов отмечался достаточно выраженный разброс исходной концентрации КоQ₁₀: от 183 до 913 нг/мл, в среднем – 489 нг/мл. У 20 больных из 24 (83,3%) концентрация КоQ₁₀ была <700 нг/мл, а у 8 <400 нг/мл.

По данным зарубежных авторов, концентрация КоQ₁₀ <730 нг/мл является прогностически неблагоприятным фактором у больных ХСН; в частности, высказывается мнение, что низкая концентрация КоQ₁₀ у них представляет собой независимый ФР смерти.

Индивидуальный анализ исходной концентрации КоQ₁₀ в плазме крови показал, что наиболее низкие показатели отмечались у больных ХСН, имеющих более тяжелое течение заболевания. Через 4 нед лечения выяснилось, что независимо от примененной дозы Кудесана в 2, 3 или 4 мл (соответствует дозам КоQ₁₀ в 60, 90 или 120 мг/сут) концентрация КоQ₁₀ у всех больных повышалась более чем в 2 раза. Полученные нами данные подтверждаются результатами проведенных ранее исследований, в которых повышение концентрации КоQ₁₀ в плазме крови достигало 2,2 раза, т.е. можно предположить, что повышение концентрации КоQ₁₀ в плазме крови более чем в 2,2 раза может быть неким критерием эффективности терапии [17].

В соответствии с полученными данными оптимальной дозой КоQ₁₀ в составе комбинированной фармакотерапии больных ХСН можно считать 60 мг/сут. В ряде зарубежных исследований применялись гораздо более высокие дозы [18], но дело в том, что это был жирорастворимый КоQ₁₀. Кудесан же является солиubilизированной формой КоQ₁₀, биодоступность которой выше минимум в 2,6 раза. Поэтому доза 60 мг водорастворимого КоQ₁₀ (Кудесан) должна быть приблизительно равна 150–200 мг жирорастворимого КоQ₁₀.

Добавление Кудесана к стандартной терапии больных ХСН приводило к повышению толерантности к физическим нагрузкам по данным 6-минутного теста ходьбы, улучшению общего самочувствия по данным опросника качества жизни. Кудесан хорошо переносится. Частота побочных явлений в виде сухости во рту и послабления стула составила 8,4%, что не требовало отмены препарата.

Таким образом, КоQ₁₀ (Кудесан), включенный в комбинированную фармакотерапию больных ССЗ, является эффективным средством лечения, поскольку не только улучшает эндотелиальную функцию, но и дает кардиопротективный эффект благодаря своим выраженным антиоксидантным свойствам и кардиотрофическому действию, играющему роль в энергообеспечении клеток, что особенно важно для работы миокарда у больных ССЗ. Ожидаемые эффекты от приема препаратов КоQ₁₀ (Кудесан) проявляются через 1 мес, максимум эффекта обычно отмечается при

сроке приема от 6 мес. При прекращении приема препарата достигнутый эффект исчезает через 1 мес или более, что подсказывает необходимость повторных курсов лечения.

Литература

1. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзим Q₁₀). Антиоксидантный препарат Кудесан. Применение в кардиологии. – М., 2006. – С. 4–19.
2. Аронов Д.М. Значение коэнзима Q₁₀ в кардиологии // РМЖ. – 2007; 15 (20): 1484–1488.
3. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике // РМЖ. – 2004; 12 (15): 905–909.
4. Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача: учебное пособие. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 85.
5. Лангсьен П.Х., Лангсьен А.М. Медицинское применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима Q₁₀ // РМЖ. – 2007; 15 (9): 747–751.
6. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А. и др. Коэнзим Q₁₀ в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований // РМЖ. – 2009; 17 (18): 1177–1181.
7. Михин В.П. и др. Возможности коррекции состояния эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца // Consilium Medicum. – 2010; 12 (10): 44–48.
8. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 386 с.
9. Kuklinski B., Weissenbacher E., Fahrlich A. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction // Mol. Aspects Med. – 1994; 15: 143–147.
10. Langsjoen P., Langsjoen P., Willis R. et al. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀ // Mol. Aspects Med. – 1994; 15 Suppl: 265–272.
11. Morisco C., Nappi A., Argenziano L. et al. Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: effects of short-term coenzyme Q₁₀ treatment // Mol. Aspects Med. – 1994; 15: 155–163.
12. Munkholm H., Hansen H., Rasmussen K. Coenzyme Q₁₀ treatment in serious heart failure // Ann. Intern. Med. – 1999; 9: 285–289.
13. Rosenfeldt F., Haas S., Krum H. et al. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials // J. Hum. Hypertens. – 2007; 21 (4): 297–306.
14. Sander S., Coleman C., Patel A. et al. The impact of coenzyme Q₁₀ on systolic function in patients with chronic heart failure // J. Card. Fail. – 2006; 12: 464–472.
15. Molyneux S., Florkowski C., George P. et al. Coenzyme Q₁₀ an independent predictor of mortality in chronic heart failure christchurch // New Zealand J. Am Coll. Cardiol. – 2008; 52: 1435–1441.
16. Soja A., Mortensen S. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q₁₀ illuminated by meta-analyses of clinical trials // Mol. Aspects Med. – 1997; 18: 159–168.
17. Tang P., Miles M., DeGrauw A. et al. HPLC analysis of reduced and oxidised coenzyme Q₁₀ in human plasma // Clin. Chem. – 2001; 47: 256–265.
18. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure // Eur. Heart J. – 1997; 18: 736–753.
19. Judy W., Hall J., Toth P. et al. Double blind-double crossover study of coenzyme Q₁₀ in heart failure, in: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q₁₀ (Vol. 5), K. Folkers and Y. Yamamura, eds, Elsevier, Amsterdam, 1986, p. 315–323.
20. Singh R., Niaz M., Rastogi S. et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q₁₀ on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease // J. Hum. Hypertens. – 1999; 13 (3): 203–208.

COMBINATION PHARMACOTHERAPY FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

Professor Zh. Sizova, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The data available in the literature provide a rationale for the pathogenetic use of coenzyme Q₁₀ in the combination pharmacotherapy of cardiovascular diseases (CVD). Coenzyme Q₁₀ not only improves endothelial function, but also gives a cardioprotective effect due to the marked antioxidant properties that are of particular importance for myocardial performance in CVD.

Key words: coenzyme Q₁₀, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, pharmacotherapy.