

# Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности

Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) — является весьма распространенным исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. К концу XX века ХСН стала одной из главных проблем медицины в связи с распространенностью этой патологии, частыми госпитализациями, высокой летальностью и стоимостью лечения. ХСН диагностируется не менее чем у 6,5 млн человек в Европе. Смертность от ХСН сравнима с таковой от злокачественных новообразований: примерно 60% больных умирает в течение первых 5 лет после постановки диагноза. Риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз выше, чем в обычной популяции.

ХСН представляет собой комплекс разнообразных патологических процессов, при которых сердце постепенно теряет способность обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей.

В механизмах развития ХСН тесно переплетаются нейрогуморальные и гемодинамические факторы. Плазменные циркулирующие нейрогуморальные системы активируются уже с самых ранних стадий и играют ведущую роль как в компенсации, так и в прогрессировании ХСН. Нейрогормоны имеют прямую связь с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН. Они обладают двумя противоположными свойствами: способствуют компенсации деятельности сердечно-сосудистой системы в ответ на снижение сердечного выброса и стимулируют прогрессирование декомпенсации.

Нейрогуморальные сдвиги осуществляются в форме вазоконстрикторных и вазодилататорных воздействий. Первые реализуются через симпатoadреналовую систему (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), антидиуретический гормон, серотонин, эндотелин, тромбоксан А и вазопрессин; вторые — через калликреин-кининовую систему, предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), ряд факторов простагландиновой

системы, эндотелинзависимый расслабляющий фактор. Действие каждого из названных выше факторов, сначала имеющих компенсаторный механизм, состоит из позитивных и негативных эффектов. Схематически нейрогормональная модель развития ХСН представлена на рисунке 1.

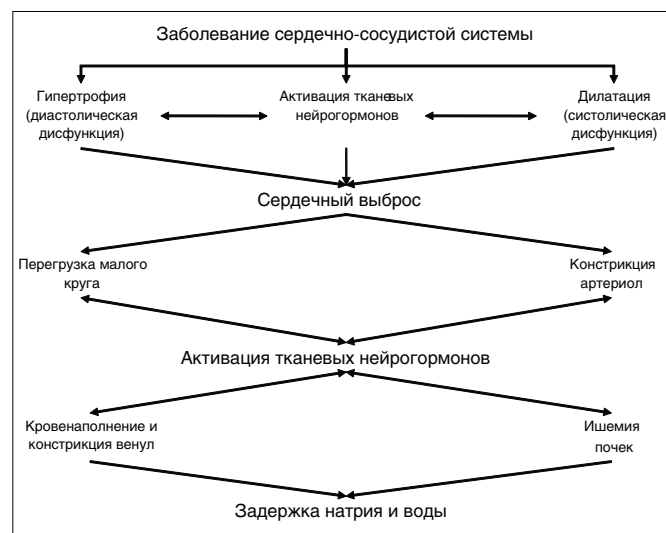


Рис. 1. Нейрогормональная модель развития ХСН

Ведущими патогенетическими механизмами ХСН является повышение симпатической и подавление парасимпатической активности. Активация симпатической нервной системы при ХСН имеет ярко выраженный приспособительный характер и направлена на увеличение сердечного выброса благодаря мощному положительному инотропному эффекту. У больных ХСН имеется четкая корреляция между уровнем катехоламинов в плазме крови и степенью выраженности сердечной дисфункции. Активация САС оказывает неблагоприятное воздействие на миокард больных с ХСН. Стимуляция аденилатциклазы на мембранах кардиомиоцитов приводит к внутриклеточному накоплению цАМФ,

что вызывает переполнение клеток ионами кальция и развитие их контрактуры с последующим некрозом. Совместно с другими локальными нейрогормонами норадреналин активирует факторы роста и увеличивает синтез цитокинов, что сопровождается развитием гипоксии миокарда и гибернацией его участков и, наконец, индуцирует процесс апоптоза. Катехоламины активируют РААС крови, вызывая задержку жидкости и увеличение нагрузки на сердце. Норадреналин оказывает положительное дромotropное действие, что сопровождается повышением частоты сердечных сокращений, увеличением потребности миокарда в кислороде и риска возникновения аритмий.

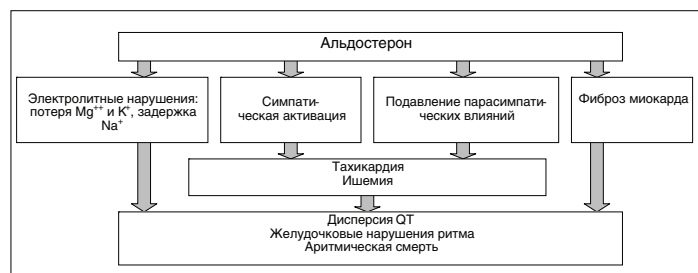
Активация САС приводит к повышенной секреции ренина с последующим стимулированием всего каскада РААС. Этот эффект обеспечивается двумя путями. С одной стороны, вазоконстрикторное действие катехоламинов обуславливает гипоперфузию почки через снижение эффективного почечного кровотока, что стимулирует секрецию ренина клетками юкстагломерулярного аппарата. С другой стороны, такой результат достигается благодаря прямому активирующему воздействию катехоламинов на бета-адренергические рецепторы клеток юкстагломерулярного аппарата. Функционирование миокарда во многом определяется активностью РААС, которая, в свою очередь, стимулирует повышение концентрации катехоламинов в плазме. Установлено симпатомиметическое действие ангиотензина II, который усиливает высвобождение норадреналина из нервных окончаний и ингибирует его обратный захват. Это приводит к значительному увеличению количества норадреналина, взаимодействующего с адренорецепторами.

Ключевая роль в развитии ХСН принадлежит ангиотензину II. Стимулируя чувствительные рецепторы всех сосудов, в том числе коронарных, ангиотензин II увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление и ухудшает снабжение миокарда кислородом. Это способствует развитию желудочковой дисфункции. Кроме того, ангиотензин II является одним из компонентов локальной ренин-ангиотензиновой системы, существующей в различных органах, в том числе в сердце. В кардиомиоцитах, полученных при биопсии миокарда у пациентов с терминальной стадией ХСН, обнаружена повышенная экспрессия генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и увеличение количества рецепторов ангиотензина II.

Прямое действие ангиотензина II на миокард заключается в провоцировании гипертрофии кардиомиоцитов, накоплении фиброзной ткани,

стимуляции сократительной способности миокарда на фоне вазоконстрикции, что вызывает кислородный дисбаланс и развитие ишемии миокарда. Ангиотензин II – основной стимулятор ремоделирования сердца. Этот изначально компенсаторный процесс характеризуется прогрессирующим увеличением массы миокарда, дилатацией полостей, а также нарушением нормальных геометрических характеристик желудочков. Описываемые изменения предшествуют клиническим проявлениям сердечной недостаточности и в дальнейшем усугубляют систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков и снижают выживаемость больных.

Ангиотензин II стимулирует выработку и высвобождение клетками корковой зоны надпочечников альдостерона. Действие альдостерона (рис. 2) способствует задержке натрия, потерям магния и калия, повышает симпатическую активность и подавляет парасимпатическую, стимулирует развитие миокардиального и периваскулярного фиброза, нарушает функцию барорецепторов, приводит к повреждению сосудистой стенки и снижению ее податливости. Альдостерон, повышая реабсорбцию натрия, увеличивает осмолярность плазмы, что вызывает увеличение продукции антидиуретического гормона гипофиза, задержку жидкости, возрастание объема циркулирующей крови. Повышение уровня альдостерона плазмы в той же мере сопровождается увеличением риска смерти больных ХСН, как и повышение уровня катехоламинов, ренина и ангиотензина II.



**Рис. 2. Влияние альдостерона на различные звенья патогенеза ХСН**

Сопутствующая ХСН дилатация полостей сердца активирует предсердный натрийуретический пептид, который является быстрореагирующей защитной гормональной системой, обладающей вазодилатирующим и диуретическим действием и противостояющей влиянию РААС. Активация ПНУП происходит на самых ранних этапах развития ХСН.

В условиях сниженного сердечного выброса кровотоков перераспределяется для сохранения питания жизненно важных органов (головной мозг, сердце,

почки, легкие) за счет уменьшения кровоснабжения работающих мышц. При ХСН резкая активация нейрогуморальных факторов, прежде всего норадреналина и РААС, приводит к выраженному повышению тонуса периферических сосудов. Длительное увеличение сосудистого тонуса вместе с избыточным накоплением ионов натрия и воды в сосудистой стенке и окружающих сосудов периферических тканях вызывает необратимое повышение «сосудистой жесткости» и ослабление реакции периферических сосудов на воздействие вазодилататоров. Не менее важное значение имеет измененный метаболизм в периферических поперечно-полосатых мышцах. Так называемые быстро сокращающиеся волокна ускоренно утилизируют кислород, переходя на анаэробный путь гликолиза с образованием повышенного количества лактата.

ХСН характеризуется увеличением преднагрузки и постнагрузки, повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сократимости миокарда, артериальной вазоконстрикцией, гипертрофией стенок желудочков. Кроме того, возникают ранняя дилатация и дисфункция (ремоделирование) левого желудочка (ЛЖ), снижение перфузии органов и тканей, включение почечного звена ХСН с задержкой натрия и воды, увеличением ОЦК, формированием отеков. Общая схема патогенеза ХСН представлена на рисунке 3.



Рис. 3. Общая схема патогенеза ХСН

Лечение пациентов с ХСН должно быть направлено прежде всего на воздействие на основное заболевание, приведшее к развитию ХСН; уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни пациентов. Не менее важным является замедление прогрессирования функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы. И, наконец, прямой задачей лечения ХСН является уменьшение смертности. Краеугольным камнем лечения ХСН сегодня является использование препаратов, тормозящих активность РААС и СААС. Без применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторов и антагонистов альдостерона немислимо современное лечение больных с ХСН. Фармакологическая блокада нейрогормональных систем оказывает реальное воздействие на темпы прогрессирования нарушения функции сердца и смертность от ХСН. В этой связи представляется целесообразным еще раз остановиться на механизмах действия и доказательной базе, касающейся клинического применения нейрогуморальных антагонистов, в частности препаратов, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), а также эффекты альдостерона при ХСН.

**Ингибиторы АПФ**

Ингибиторы АПФ – группа препаратов, действие которых обусловлено конкурентным подавлением ангиотензинпревращающего фермента. АПФ участвует в метаболизме пептидов: превращает неактивный ангиотензин I в активный ангиотензин II. Таким образом, ингибиторы АПФ снижают концентрацию ангиотензина II в крови и тканях (сердце, кровеносные сосуды, почки), уменьшают синтез альдостерона и вазопрессина, снижают активность симпатической нервной системы. Ингибиторы АПФ подавляют также активность кининазы II – фермента, разрушающего брадикинин, обладающий сосудорасширяющим действием (табл. 1).

В таблице 2 представлены основные области применения ингибиторов АПФ в клинической практике.

Ингибиторы АПФ показаны всем больным с симптомами ХСН независимо от этиологии и стадии сердечной недостаточности. В настоящее время имеются убедительные доказательства, что ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость, улучшают клиническую симптоматику и повышают качество жизни пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование сердечной недостаточности, начиная уже с ІФК по классификации NYHA, снижают необходимость в госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Хотя принципиальных различий между отдельными ингибиторами АПФ, по-видимому, не существует, с точки зрения доказательной медицины для длительной терапии больных с ХСН рекомендуется использовать прежде всего пять препаратов: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл. Эффективность и безопасность этих препаратов оценивали в крупных контролируемых

исследованиях, только для них доказана способность улучшать прогноз у больных с ХСН и определены целевые дозы.

В исследованиях CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) показано, что на фоне приема ингибитора АПФ эналаприла выживаемость больных с ХСН (I-IV ФК по NYHA) достоверно увеличивалась, а смертность от прогрессирования сердечной недостаточности и внезапная смертность снижались. В этих исследованиях также было установлено, что ингибиторы АПФ достоверно снижали частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. По данным исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Trial), достоверно снижалась смертность на фоне лечения рамиприлом у больных с ХСН после недавнего инфаркта миокарда. В многоцентровом рандомизированном

**Таблица 1. Механизм действия ингибиторов АПФ**

<b>Гемодинамические эффекты</b>	Вазодилатация, снижение АД (без существенного снижения ЧСС), уменьшают пред- и постнагрузку на сердце при ХСН, тормозят процессы ремоделирования сердца, уменьшают застой крови в легких, повышают сердечный выброс
<b>Нейрогуморальные эффекты</b>	Снижают уровень ангиотензина II, альдостерона, адреналина, норадреналина, вазопрессина в плазме крови и циркулирующего натрийуретического пептида; уменьшают влияние ангиотензина II на активность симпатoadреналовой системы и секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Предотвращают деградацию брадикинина, приводя к накоплению локального тканевого брадикинина, который стимулирует высвобождение NO и простагландинов
<b>Антипролиферативные эффекты</b>	Уменьшают гипертрофию стенки сосудов и миокарда ЛЖ у больных АГ; уменьшают пролиферацию внеклеточного матрикса; улучшают диастолическую функцию сердца; замедляют (предотвращают) ремоделирование ЛЖ после ИМ; предупреждают апоптоз кардиомиоцитов при перегрузке сердца давлением
<b>Действие на почки</b>	Расширяют постгломерулярные эфферентные артериолы, снижают внутриклубочковое давление и калийурез; увеличивают почечный кровоток, натрийурез и диурез; уменьшают протеинурию; предупреждают развитие нефропатии при СД; замедляют прогрессирование почечной недостаточности
<b>Антисклеротические эффекты</b>	Замедляют прогрессирование атеросклероза, устраняют дисфункцию эндотелия у пациентов с ИБС, АГ, СД и ХСН (повышают уровень NO в сосудистой стенке, подавляют рост и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижают окислительный стресс)
<b>Действие на систему свертывания крови</b>	Снижают тромботическую активность посредством уменьшения агрегации тромбоцитов и усиления эндогенного фибринолиза
Примечание: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет.	

плацебо-контролируемом исследовании лизиноприл показал существенные клинические преимущества по сравнению с плацебо и был так же эффективен, как и другие исследовавшиеся ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) и антагонист рецепторов ангиотензина II ирбесартан при лечении больных с ХСН.

В перечисленных исследованиях ингибиторы АПФ применяли в высоких, так называемых целевых, дозах, эффективность которых была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях при условии хорошей переносимости препарата. В рекомендациях по лечению сердечной недостаточности подчеркивается, что для получения клинической пользы от ингибиторов АПФ в лечении больных с ХСН схема их применения в повседневной клинической практике должна соответствовать таковой в крупных клинических исследованиях.

В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival study) при лечении больных с ХСН высокими дозами лизиноприла

(32,5-35 мг 1 раз в сутки) отмечена тенденция к снижению смертности, достоверно на 12% снизился суммарный риск смерти или госпитализации; было зарегистрировано на 24% меньше случаев госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, на 20% меньше случаев госпитализаций в связи с ишемическими событиями по сравнению с группой пациентов, получавших низкие дозы (2,5-5 мг 1 раз в сутки) препарата. Профиль побочных эффектов на фоне лечения не отличался в этих двух группах больных, хотя высокие дозы лизиноприла ассоциировались с несколько большей частотой побочных эффектов (артериальная гипотония и ухудшение функции почек). Тем не менее эти побочные эффекты хорошо контролировались при уменьшении дозы препарата. Кроме того, несмотря на более высокую частоту побочных эффектов при лечении высокими дозами лизиноприла, частота отмены препарата из-за побочных эффектов была одинаковой в обеих группах (т.е. не было обнаружено существенного ухудшения переносимости лечения при использовании высоких доз ингибиторов АПФ).

**Таблица 2. Ингибиторы АПФ в клинической практике**

<b>Показания</b>	<b>Класс рекомендаций</b>	<b>Уровень доказательности</b>
<b>ХСН</b>		
<b>Больные с симптомами ХСН, сниженной ФВ (&lt;40-45%), II-IV ФК (NYHA)</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Явная или скрытая систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса &lt;45%) без ИМ в анамнезе</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Диастолическая сердечная недостаточность</b>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>Профилактика внезапной смерти у больных с ХСН, ИМ в анамнезе, дилатационной кардиомиопатией</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Острый ИМ</b>		
<b>Ранние сроки (&lt;24-36 ч) ИМ, только для больных с высоким сердечно-сосудистым риском (передний ИМ, снижение ФВ, сердечная недостаточность)</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Поздние сроки (&gt; 48 ч) ИМ у больных с сердечной недостаточностью или сниженной ФВ (&lt;45%)</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>АГ</b>		
<b>Контроль АД</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Больные с АГ и ХСН, ИМ или инсультом в анамнезе, СД, высоким сердечно-сосудистым риском</b>	<b>1</b>	<b>A</b>
<b>Примечание: ФК – функциональный класс.</b>		

Следовательно, применение высоких доз ингибиторов АПФ позволяет в первую очередь значительно уменьшить потребность больных с ХСН в госпитализации. Поскольку значительную часть расходов на лечение пациентов с ХСН составляют затраты на стационарное лечение — применение высоких доз ингибиторов АПФ следует считать экономически оправданным, так как при этом снижается суммарная стоимость лечения.

Рекомендовано также назначать ингибиторы АПФ пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <40-45%). Это подтверждается результатами профилактической части исследования SOLVD, в котором отмечено значительное снижение смертности у больных с низкой ФВ (<35%), но без клинических признаков

растяжимость миокарда, вызывают регресс гипертрофии миокарда ЛЖ. Хотя ингибиторы АПФ не доказали своей способности улучшать прогноз больных с диастолической сердечной недостаточностью, они способны улучшить клиническую симптоматику и снизить риск госпитализаций.

В настоящее время ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии в лечении ХСН, и назначение их ведет к повышению риска смерти. Поэтому ни гипотония, ни начальные проявления почечной дисфункции не являются противопоказаниями для назначения ингибиторов АПФ, а лишь требуют более частого контроля, особенно в первые дни лечения. Ингибиторы АПФ можно не назначать лишь 5-7% больных с ХСН, у которых имеется непереносимость этих лекарственных средств. Начинать лечение ингиби-

таторами АПФ следует с малых доз препаратов, постепенно увеличивая их (удвоение дозы препарата производится не чаще 1 раза в 1-2 недели при хорошей переносимости). Этот принцип терапии ХСН ингибиторами АПФ позволяет избежать развития побочных реакций и в первую очередь гипотонии. Эти пре-

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза	Стартовая доза при гипотонии
Каптоприл	6,25 мг 3 р/сут	25 (50) мг 3 р/сут	3,125 мг 2-3 р/сут
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	10 (20) мг 2 р/сут	1,25 мг 2 р/сут
Лизиноприл	2,5 мг 1 р/сут	10 (20) мг 1 р/сут	1,25 мг 1 р/сут
Рамиприл	2,5 мг 1 р/сут	5 мг 2 р/сут	1,25 мг 1 р/сут
Трандолаприл	0,5 мг 1 р/сут	4 мг 1 р/сут	0,25 мг 1 р/сут

ХСН, получавших эналаприл. Высокая эффективность ингибитора АПФ в снижении смертности и частоты повторных госпитализаций из-за декомпенсации СН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ после ИМ была показана в исследованиях SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) для каптоприла.

Лечение ингибиторами АПФ больных с СН или бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ приводило к снижению риска внезапной сердечной смерти на 20-54%, хотя внезапная смерть не была первичной конечной точкой. Применение ингибиторов АПФ для профилактики внезапной сердечной смерти у этих больных отнесено к классу рекомендаций и уровню доказательности А.

Ингибиторы АПФ рекомендуется назначать также пациентам с диастолической сердечной недостаточностью (т.е. имеющим клинические признаки ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ и нарушении его диастолической функции), поскольку показано, что при длительном применении ингибиторы АПФ улучшают расслабление и

препараты можно назначать больным при уровне систолического АД выше 85 мм рт. ст. При исходно низком АД (85-100 мм рт. ст.) эффективность ингибиторов АПФ сохраняется, поэтому их необходимо назначать, снижая стартовую дозу в 2 раза. При лечении ингибиторами АПФ следует стремиться достичь целевой дозы препарата или максимально переносимой дозы.

Таким образом, убедительно доказано, что ингибиторы АПФ при лечении пациентов с ХСН увеличивают выживаемость, предупреждают прогрессирование сердечной недостаточности, снижают частоту госпитализаций, улучшают клиническую симптоматику и повышают качество жизни. Очевидно, что ингибиторы АПФ являются эффективными препаратами для лечения ХСН, поэтому требуется более активное применение их в клинической практике. Стартовые и целевые дозы ингибиторов АПФ при ХСН представлены в таблице 3. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению ХСН (2008) их следует назначать всем пациентам с ФВ ЛЖ <40% независимо от наличия симптомов.



В начале терапии ингибиторами АПФ следует проверить почечную функцию и уровень электролитов в сыворотке крови. Терапию ингибиторами АПФ всегда необходимо начинать с низкой дозы, а потом повышать ее до целевого уровня через 2-4 недели. При ухудшении почечной функции или гиперкалиемии дозу не повышать. Обычно титрование проводят постепенно, но при соответствующем мониторинге можно проводить быстрее.

**Блокаторы ангиотензиновых рецепторов**

Применение ингибиторов АПФ у больных с ХСН обусловлено их уникальными фармакологическими свойствами: они не только вызывают значительную вазодилатацию, но и подавляют чрезмерную активность РААС, секрецию альдостерона, АДГ и САС. Однако имеются два фактора, которые на определенном этапе лечения ограничивают клиническое применение ингибиторов АПФ. Первый заключается в том, что в органах и тканях основной эффекторный пептид РАС – ангиотензин II – может образовываться без участия АПФ, что подтверждает существование независимого от АПФ пути формирования ангиотензина II из ангиотензина I. Так, в сердце без участия АПФ под влиянием химазы образуется до 80% ангиотензина II, в стенке артерий – до 70%. Следовательно, ингибиторы АПФ не могут полностью предотвратить образование ангиотензина II и подавить неблагоприятную гиперактивность РААС.

Ослабить эффекты РААС возможно путем блокады специфических рецепторов ангиотензина II, так называемыми блокаторами AT<sub>1</sub>-рецепторов.

Второй фактор, ограничивающий клиническое применение ингибиторов АПФ, – неспецифичность их действия. Ингибиторы АПФ не только тормозят образование ангиотензина II, но и способствуют накоплению в тканях брадикинина и других биологически активных веществ (субстанция Р и др.). Это обстоятельство приводит к тому, что при лечении ингибиторами АПФ может возникать мучительный сухой кашель (1-39% случаев, значительно чаще у женщин). Брадикинин и субстанция Р, накапливающиеся при

лечении ингибиторов АПФ, приводят к раздражению окончаний чувствительных волокон блуждающего нерва. Другие возможные осложнения при лечении ингибиторами АПФ встречаются заметно реже. Так, например, ангионевротический отек отмечается в 0,1-0,5% случаев.

Блокаторы AT<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов не оказывают влияния на активность и содержание в крови и тканях таких биологически активных веществ, как брадикинин, субстанция Р и энкефалины. В остальном действие БРА напоминает таковое же ингибиторов АПФ – благоприятное воздействие на органы-мишени при гипертонической болезни, обратное развитие гипертрофии ЛЖ, патологического ремоделирования сердца и сосудов, оказывает нефропротективное действие.

Принципы действия антагонистов рецепторов ангиотензина II приводятся в известных схемах РАС и РААС (рис. 4 и 5).

До недавнего времени РАС рассматривалась как чисто нейроэндокринная система. V.I. Dzau, I.H. Gibbons (1987) получили сведения о существовании тканевой (локальной) РАС. Ими выдвинуто предположение о двухкомпонентности РАС, состоящей из циркулирующего и локального звена. Тканевые РАС являются в основном системами длительного регулирования, влияющими на тоническое и/или медленное модулирование структур и функции органов и тканей.

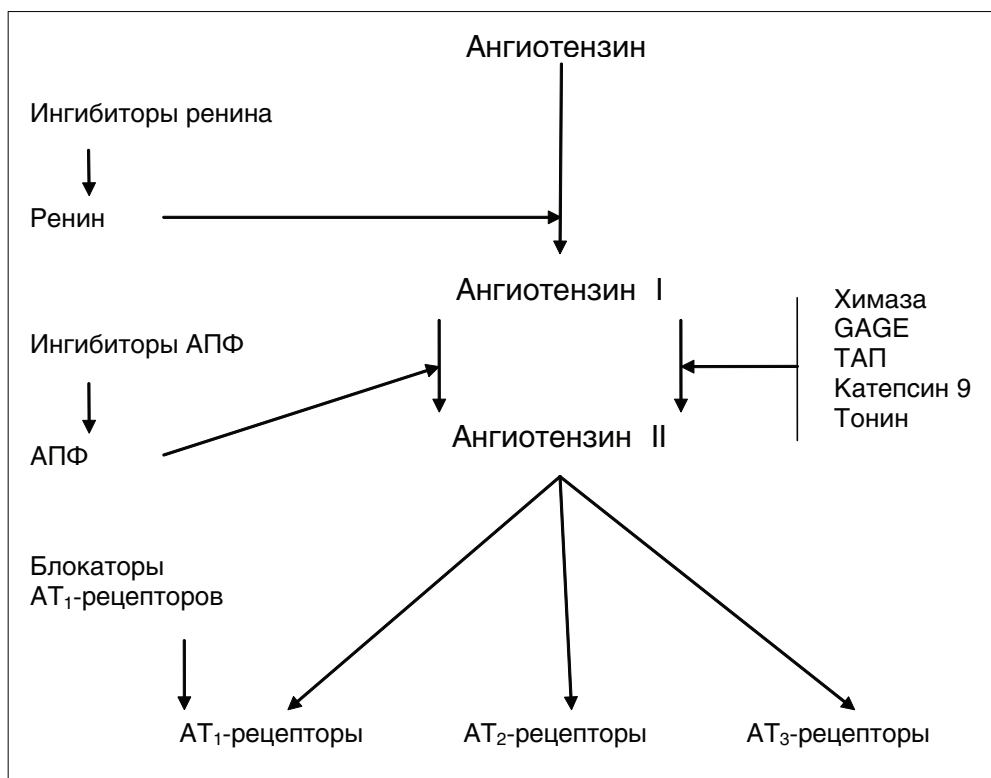


Рис. 4. Ренин-ангиотензиновая система

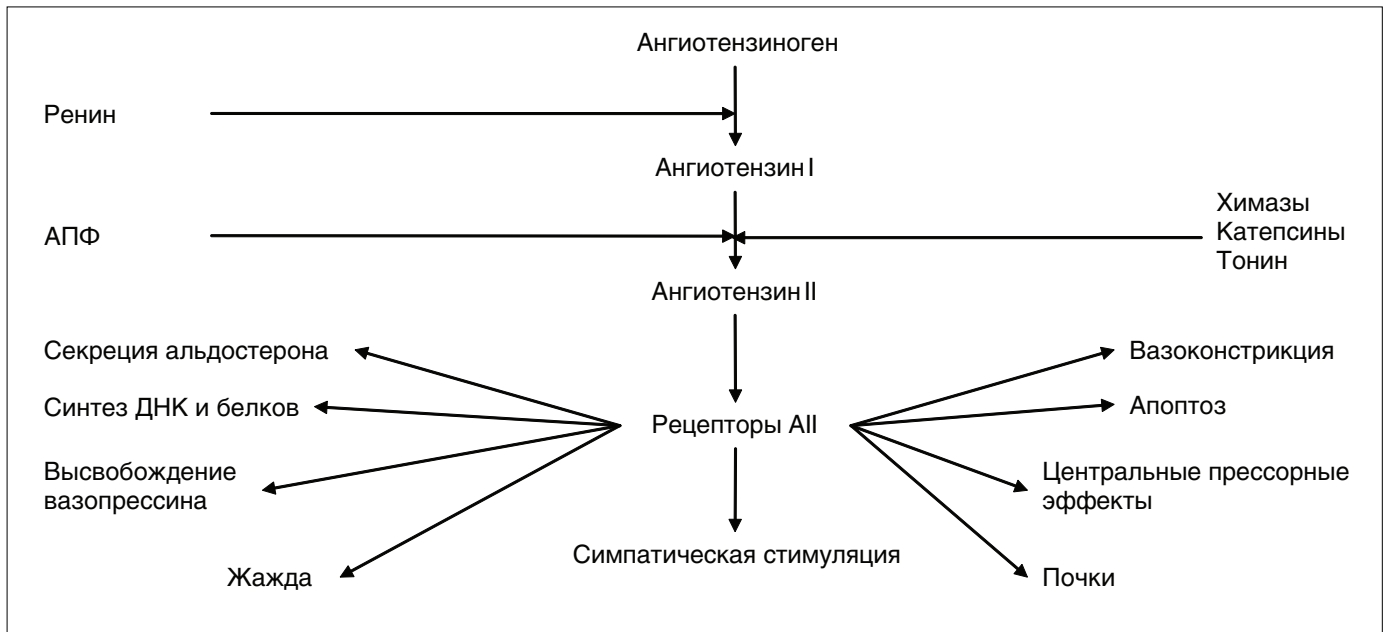


Рис. 5. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

В преобразовании ангиотензина I в ангиотензин II на уровне локальных РАС основную роль играют серологические протеиназы (химазы), катепсины и тонин. АПФ-зависимое образование АТ1 составляет около 10%, тогда как химазы, катепсины и тонин образуют около 80% пептида.

В клиническом плане наиболее изученным препаратом из группы БРА II является лозартан, применяемый у пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Это специфический конкурирующий антагонист АТ<sub>1</sub>-рецепторов из группы производных имидазола.

Блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов используются в качестве альтернативы ингибиторам АПФ для лечения больных с ХСН II-III ФК и низкой ФВ ЛЖ, особенно у больных, которым назначение этих препаратов целесообразно также по другим показаниям (почечная недостаточность, СД и др.).

У больных с ХСН на фоне применения блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов выживаемость повышается на 46% (исследование ELITE). В исследовании ELITE II проводилось сравнение влияния лозартана и каптоприла на прогноз у 3152 больных в возрасте 60 лет и старше с сердечной недостаточностью II-IV ФК (В. Pitt et al., 2000). Дозы препаратов постепенно увеличивали до 50 мг 1 раз в сутки и до 50 мг 3 раза в сутки соответственно. В целом риск смерти от любых причин, риск внезапной смерти, суммарный риск смерти или госпитализации достоверно не отличались между группами. Преимуществом лозартана перед каптоприлом оказалась лишь его лучшая переносимость. Ингибиторы АПФ, учитывая результаты данного масштабного исследования,

следует по-прежнему считать средствами выбора в лечении СН, что оправдано и с экономической точки зрения.

Антагонисты ангиотензина II целесообразно использовать в основном при непереносимости ингибиторов АПФ. Некоторые авторы указывают на перспективность комбинированного применения ингибиторов АПФ и БРА II с целью более полной блокады РААС. Итоговые результаты многоцентрового рандомизированного исследования ELITE II (1999) свидетельствуют об отсутствии различий между блокатором АТ<sub>1</sub>-рецепторов лозартаном и ингибитором АПФ каптоприлом во влиянии на смертность и потребность в госпитализации больных с ХСН. В исследовании ELITE II выявлена эффективность, безопасность и отличная переносимость лозартана у пациентов с ХСН. Однако результаты этого исследования не дают основания рекомендовать широкое использование любых блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов для лечения ХСН вместо ингибиторов АПФ. Аналогичные результаты получены еще в двух исследованиях – RESOLVD и SPISE (1997, 1999), в которых вместо лозартана использовался блокатор АТ<sub>1</sub>-рецепторов кандесартан.

Основные доказательства в пользу применения тройной комбинации ингибитор АПФ, бета-блокатор и БРА у больных с ХСН были получены только в исследовании CHARM-Added. До публикации результатов этого клинического испытания назначение БРА в дополнение к оптимальной терапии ингибитор АПФ + бета-блокатор считалось нецелесообразным.



В исследование Val-HeFT были включены 5010 больных с легкой и умеренной ХСН II-III ФК. Это исследование было первым масштабным протоколом, в котором оценивали эффекты комбинированной терапии ингибитором АПФ и БРА. Помимо этого, 35,5% пациентов принимали бета-блокаторы. К этой исходной терапии был добавлен БРА валсартан в целевой дозе 320 мг/сут или плацебо. В итоге комбинация валсартана с ингибитором АПФ не оказывала влияния на смертность, однако на 13,2% снижала риск достижения комбинированной конечной точки (смерть + госпитализации + успешные реанимации + потребность во внутривенной инотропной терапии) у больных с ХСН. Причем основной эффект был достигнут за счет снижения на 27,5% риска госпитализации по причине ХСН. Снижение числа госпитализаций являлось отражением клинического улучшения состояния больных, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, одышки, усталости, отечного синдрома и хрипов в легких. Качество жизни также было достоверно выше у больных, принимавших валсартан с ингибитором АПФ, по сравнению с группой не получавших валсартан. Однако различия были достигнуты не за счет улучшения качества жизни при терапии валсартаном, а в результате небольшого его ухудшения в группе получавших плацебо. Тем не менее оказалось, что эффект от проводимого лечения отсутствовал у пациентов, исходно получавших ингибитор АПФ и бета-блокатор. Как в известном пилотном исследовании RESOLVD, так и в клиническом испытании Val-HeFT тройная комбинация ингибитор АПФ + бета-блокатор + БРА (валсартан) не оказывала дополнительного влияния на параметры ремоделирования и сократительную функцию ЛЖ у пациентов, получавших бета-блокаторы с ингибитором АПФ. При исключении из анализа данной группы пациентов влияние валсартана на изучаемые параметры оказывалось наиболее выраженным.

Дополнительный анализ показал, что применение тройной комбинации приводило к достоверному увеличению риска смерти больных по сравнению больными, получавшими классическую терапию ингибитором АПФ и бета-блокатором. Учитывая данные предыдущего исследования ELITE II, было высказано предположение о негативном взаимодействии блокаторов ангиотензиновых рецепторов и бета-блокаторов. Обсуждался также вопрос о возможном развитии чрезмерной нейрогормональной блокады, провоцировавшей увеличение риска смерти больных с ХСН по аналогии с данными исследования MOXCON. В итоге после исследования

Val-HeFT тройная комбинация не была рекомендована для лечения больных с ХСН, несмотря на отсутствие данных о чрезмерной блокаде по результатам нейрогормонального исследования, проведенного у 4284 пациентов.

Таким образом, результаты исследования ValHeFT несли в себе определенные противоречия. С одной стороны, усиление степени нейрогормональной блокады валсартаном дополнительно к действию ингибитора АПФ приводило к снижению уровней в крови альдостерона и мозгового натрийуретического пептида, сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов с ХСН и снижением частоты их госпитализаций. Тем не менее уменьшения риска смерти достигнуто не было. Более того, дальнейшее увеличение степени нейрогормональной блокады при использовании тройной комбинации (ингибитор АПФ, бета-блокатор и БРА) сопровождалось повышением риска смерти больных с ХСН. В то же время применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов без ингибитора АПФ и бета-блокатора приводило к улучшению прогноза больных с ХСН по сравнению с таковым больных, получавших плацебо. Безусловно, поставленные исследованием Val-HeFT вопросы требовали решения, что нашло свое отражение в клиническом испытании SHARM, которое явилось вторым масштабным протоколом, посвященным оценке эффектов комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора ангиотензиновых рецепторов. В исследование SHARM-Added (программа присоединения кандесартана в дозе 32 мг/сут дополнительно к ингибитору АПФ) были включены 2548 пациентов со II-IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ 40% и менее. Средний период наблюдения составил 41 мес, что оказалось достаточным для достоверного снижения основного комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации по причине ХСН) на 15% в группе получавших кандесартан по сравнению с этим показателем у больных, не получавших этот препарат. Главная конечная точка в протоколе была достигнута не только за счет уменьшения количества госпитализаций из-за ХСН, но и в результате снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 16% впервые в исследованиях с БРА. Тем не менее достоверного влияния на смертность по любой причине и внезапную смерть в этой программе не было отмечено.

Как показал проведенный анализ, положительный эффект лечения кандесартаном больных с ХСН наблюдался во всех группах пациентов, в том числе и вне зависимости от применения бета-блокаторов,

что отличает исследование CHARM-Added от протокола Val-HeFT. Основным отрицательным моментом комбинированного применения кандесартана с ингибитором АПФ явилось значительное увеличение риска развития нежелательных эффектов, что выражалось в ухудшении функции почек и эпизодах артериальной гипотонии у больных с ХСН. Таким образом, программа CHARM в основном ответила на вопросы, остававшиеся после предыдущих клинических испытаний, включая и возможное негативное взаимодействие тройной комбинации ингибитор АПФ + бета-блокатор + БРА у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН. Опубликованный впоследствии метаанализ подтвердил данные исследования CHARM-Added и показал отсутствие влияния тройной комбинации на смертность больных с ХСН.

Негативное влияние тройной комбинации на выживаемость также не было отмечено и в исследовании VALIANT – масштабном клиническом испытании у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным явлениями левожелудочковой дисфункции и сердечной недостаточностью. В этом исследовании пациенты получали высокие дозы каптоприла (150 мг/сут), валсартана (320 мг/сут) и их комбинации (150 и 160 мг/сут соответственно), а 70% больных принимали и бета-блокатор. Тем не менее и в этом исследовании через 24,7 мес от начала терапии не было выявлено межгрупповых различий во влиянии проводимого лечения на параметры ремоделирования ЛЖ (величина постинфарктных сегментов, объемы и функция ЛЖ), а также отсутствовал дополнительный положительный эффект тройной комбинации в отношении риска смерти.

Стартовые и целевые дозы БРА приведены в таблице 4.

<b>Таблица 4. Дозы БРА при лечении ХСН</b>		
<b>Препарат</b>	<b>Стартовая доза, мг</b>	<b>Целевая доза, мг</b>
<b>Кандесартан</b>	<b>4-8 – 1 р/сутки</b>	<b>32 – 1 р/сутки</b>
<b>Валсартан</b>	<b>40 – 2 р/сутки</b>	<b>160 – 2 р/сутки</b>

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности (2008) БРА применяют с целью улучшения функции ЛЖ, самочувствия пациента и для снижения частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией. БРА следует назначать пациентам с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  при условии:

– непереносимости ингибиторов АПФ как альтернативу им у пациентов II-IV ФК;

– дополнительно к ингибиторам АПФ и бета-адреноблокаторам при наличии клинических проявлений сердечной недостаточности (II-IV ФК).

В начале терапии БРА следует проверить функцию почек и уровень электролитов в сыворотке крови. Терапию блокаторами ангиотензиновых рецепторов всегда необходимо начинать с низкой дозы, а потом повышать ее до целевого уровня через 2-4 недели; при ухудшении функции почек и гиперкалиемии дозу не повышать; обычно титрование проводят постепенно, но при соответствующем мониторинге его можно проводить быстрее.

#### **Антагонисты альдостерона**

В 1990 годы произошли события, послужившие основой для формирования концепции «многоуровневой» нейрогормональной блокады в условиях ХСН. Одна из основных причин ее появления заключалась в росте числа сообщений, свидетельствующих о неспособности ингибиторов АПФ при длительном применении эффективно контролировать уровень альдостерона у больных с ХСН. Оказалось, что первоначальный эффект ингибиторов АПФ в отношении снижения концентрации альдостерона в крови нестабилен. С течением времени наблюдается постепенное повышение уровня этого нейропептида в крови больных с ХСН даже в случае использования максимальных доз ингибиторов АПФ, что связано как с активацией альтернативных стимулов синтеза альдостерона, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих «реактивацию» образования ангиотензина II. Тем не менее повышение концентрации альдостерона в крови у больных с ХСН встречается чаще, чем увеличение уровня ангиотензина II. Причем изменение концентрации альдостерона происходит независимо от изменения концентрации ангиотензина II, и развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может иметь место при отсутствии «реактивации» образования ангиотензина II. Точный механизм данного феномена не до конца установлен. Наиболее важное значение при длительной терапии ингибиторами АПФ отводится независимому от АПФ образованию ангиотензина II, увеличению в крови концентрации  $K^+$  и адрено-кортикотропного гормона. Несмотря на применение ингибиторов АПФ, до 40% пациентов имеют в итоге концентрацию альдостерона в плазме выше 144 пг/мл, а частота развития феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона варьирует у больных с ХСН и левожелудочковой дисфункцией в пределах 20-50%.

С другой стороны, повышение концентрации альдостерона может провоцировать секрецию ангиотензина II по механизму положительной обратной связи благодаря стимуляции АПФ. В итоге феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона и «реактивации» образования ангиотензина II отражает развитие своеобразной «резистентности» к ингибиторам АПФ при их длительном применении больными с ХСН и служит предпосылкой к ослаблению эффекта проводимого лечения с течением времени, что требует комбинации ингибитора АПФ с другими нейрогормональными модуляторами.

В связи с этим, в проведенных за последние годы исследованиях тестировались две основные стратегии лечения. Первая была направлена на полное устранение активности ангиотензина II при применении тактики блокады эффектов нейропептида на рецепторном уровне при использовании БРА (см. выше). Суть второй стратегии заключалась в максимально возможном устранении эффектов альдостерона при применении аналогичной тактики блокады на рецепторном уровне и использовании конкурентных антагонистов альдостерона. Проведенные клинические испытания подтвердили, что оба варианта усиления степени нейрогормональной блокады сопровождаются дальнейшим улучшением клинического течения сердечной недостаточности. Однако до настоящего времени не было проведено ни одного исследования, в котором бы проводили прямое сравнение эффектов БРА и конкурентных антагонистов альдостерона при сердечной недостаточности. В связи с этим чрезвычайно важным и актуальным, в первую очередь с практической точки зрения, является вопрос выбора нейрогормонального блокатора «третьего ряда» для лечения больных с ХСН.

Особое значение этот вопрос приобретает в свете известной способности бета-блокаторов достаточно эффективно подавлять секрецию ренина в почках, что позволяет не только устранять негативное влияние САС, но и более адекватно контролировать активность основных компонентов РААС при их применении в комбинации с ингибиторами АПФ. Не случайно теперь комбинация ингибитора АПФ и бета-блокатора признана оптимальной для лечения больных с ХСН независимо от выраженности симптомов сердечной недостаточности, что было подтверждено в целом ряде масштабных клинических исследований. В связи с этим важным является не только выбор третьего нейрогормонального модулятора, но и целесообразность применения различных вариантов тройной комбинации лекарств у больных с ХСН. Вопрос этот действительно

непростой, так как в этой ситуации часто приходится стоять перед выбором возможной пользы для больного и риском развития нежелательных эффектов многокомпонентной терапии.

Как уже было отмечено выше, до сих пор не проведено ни одного исследования по прямому сравнению тактики выбора в качестве третьего нейрогормонального модулятора БРА или конкурентного антагониста альдостерона.

Основными исследованиями с конкурентными антагонистами альдостерона были клиническое испытание RALES у больных с тяжелой ХСН и EPHESUS у пациентов с ОИМ, осложненным дисфункцией ЛЖ и сердечной недостаточностью. Оба исследования дали целый ряд важных результатов, служащих вескими аргументами в пользу применения антагониста альдостерона в тройной комбинации с ингибитором АПФ и бета-блокатором. В клиническое испытание RALES были включены пациенты с выраженной ХСН III-IV ФК NYHA и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ, получавшие стандартную терапию ингибиторами АПФ. Добавление спиронолактона в средней дозе 26 мг/сут привело к снижению риска смерти от любых причин на 30% за 24 мес. Анализ вторичных конечных точек выявил, что спиронолактон снижал риск смертельного исхода от сердечных причин на 31%, от прогрессирования сердечной недостаточности на 36% и внезапную смертность на 29%. Более того, длительное лечение антагонистом альдостерона сопровождалось стабилизацией течения сердечной недостаточности, снижением ФК и количества госпитализаций из-за усугубления симптомов ХСН.

В последующем результаты клинического испытания EPHESUS подтвердили успех тактики блокады эффектов альдостерона на рецепторном уровне. В качестве исследуемого препарата был выбран эплеренон — высокоселективный конкурентный антагонист рецепторов к альдостерону, в значительной степени лишенный известных эндокринологических побочных эффектов, свойственных спиронолактону. В исследование включали пациентов на 3-14-й день от появления симптомов ОИМ, осложненного развитием дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности. Больные исходно получали оптимальную терапию, включая ингибиторы АПФ или БРА (86%), бета-блокаторы (75%), диуретики (60%), аспирин (88%) и статины (47%). Средняя доза эплеренона в исследовании составляла 42,6 мг/сут, а период наблюдения — 16 мес. Применение эплеренона сопровождалось снижением риска смерти на 15% и риска смертельного исхода или госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин

на 13%. Кроме того, установлено снижение риска внезапной смерти на 21% и частоты госпитализаций из-за нарастания явлений ХСН на 15%. Важно отметить, что значимое снижение риска смерти больных как от любой, так и от сердечно-сосудистой причины наблюдалось очень рано, начиная с 30-го дня от начала лечения антагонистом альдостерона.

Тем не менее, в настоящее время доказательная база целесообразности применения конкурентных антагонистов альдостерона у больных с ХСН в качестве третьего нейрогормонального блокатора существует только для больных с тяжелой ХСН и основана на данных ретроспективного анализа клинического испытания RASES, в котором лишь 11% пациентов исходно получали лечение бета-блокаторами. Целесообразность применения этого класса модуляторов у пациентов с нетяжелой ХСН остается предметом дискуссии и активного изучения. Окончательный ответ мы получим только в 2010 г. после завершения исследования EMPHASIZE-HF у больных со II ФК ХСН.

Одним из наиболее очевидных аргументов «против» применения спиронолактона в тройной комбинации с бета-блокаторами и ингибиторами АПФ является увеличение частоты развития нежелательных эффектов многокомпонентной терапии, так же как и в отношении добавления БРА к бета-блокаторам и ингибиторам АПФ. Нежелательные явления в

Публикации последних лет, основанные в большинстве своем на данных больших клинических баз и ретроспективном анализе, свидетельствуют о значительно большем риске развития гиперкалиемии в реальной практике. Ретроспективный анализ, проведенный на канадской базе данных, показал, что у больных с ХСН старше 66 лет частота госпитализации из-за гиперкалиемии (после публикации исследования RALES) выросла с 4,0 случаев на 1000 в 1999 г. до 11,0 случая на 1000 в 2001 г. Такого рода анализы невозможно сопоставлять с тщательно планируемыми клиническими испытаниями, которые имеют достаточно жесткие критерии включения и исключения пациентов в протокол. Как показал последующий анализ этой же базы данных, основными причинами развития гиперкалиемии являлись несоблюдение рекомендаций по комбинированному лечению ингибиторами АПФ и антагонистами альдостерона и назначение спиронолактона больным с ХСН при наличии очевидных противопоказаний к его применению.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности (2008) антагонисты альдостерона рекомендуется назначать с целью снижения частоты госпитализаций, смертности дополнительно к ингибиторам АПФ больным с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ , больным с выраженными клиническими признаками ХСН (III-IV ФК), в дополнение к стандартной терапии (оптимальная доза бета-адреноблокатора и ингибитора АПФ или антагониста альдостерона, но не ингибитора АПФ и антагониста альдостерона).

В начале терапии необходимо оценить функцию почек и уровень

электролитов в сыворотке крови; через 4-8 недель уточнить необходимость в повышении дозировки; при ухудшении функции почек или гиперкалиемии дозировку не повышать.

Таким образом, как патогенетические предпосылки, так и весь накопленный опыт клинических исследований, выполненных в формате доказательной медицины, на сегодняшний день не оставляют альтернативы стратегии лечения ХСН, основанной на подавлении активности РААС. Есть все основания полагать, что в обозримом будущем разработка новых средств фармакотерапии ХСН не вытеснит данный подход из нашего арсенала, а новые препараты с другими механизмами действия будут опираться на базовые эффекты угнетения этой системы, которые лежат в основе их способности

**Таблица 6. Дозы антагонистов альдостерона при лечении ХСН**

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Эплеренон	25 мг 1 р/сут	50 мг 1 р/сут
Спиронолактон	25 мг 1 р/сут	25-50 мг 1 р/сут

исследовании RALES были достаточно предсказуемы и связаны с развитием гиперкалиемии, ухудшением функции почек и рецепторной неселективностью спиронолактона. Небольшое повышение уровня калия у больных с ХСН, не выходящее за рамки нормы, имеет определенные «плюсы», так как является важным фактором уменьшения риска развития желудочковых нарушений ритма сердца, особенно в условиях постоянного применения мочегонных препаратов и сердечных гликозидов.

В исследовании EPHEUS среднее увеличение концентрации калия в крови больных ОИМ и дисфункцией ЛЖ не превышало 0,3 ммоль/л. Случаи тяжелой гиперкалиемии встречались также несколько чаще в группе активного лечения эплереноном (5,5%), чем на фоне приема плацебо (3,9%).

замедлять прогрессирование ХСН. Как насущную задачу отечественной кардиологии следует рассматривать назначение в соответствии с конкретными показаниями препаратов, обеспечивающих надежную блокаду этого ведущего патогенетического звена ХСН у максимально широкого круга пациентов, страдающих данной патологией.

### Литература

1. Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K., Bonsel G.J., van der Maas P.J. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure//Am. J. Public. Health. – 1994. – 84. – 20-28.
2. Cleland J.G., Cohen-Solal A., Agular J.C. et al. Management heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey//Lancet. – 2002. – 360. – 1631-1639.
3. De Groot P., Dclour P., Lamblin N. et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure // Annals de Cardiologies et d'Angiologie. – 2004. – 53. – 679-691.
4. ESC Pocket Guidelines on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008.
5. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – 25. – 1454-70.
6. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The EuroHeart Failure Survey program – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment // Eur. Heart J. – 2003. – 24. – 464-474.
7. Levinc H.J. Rest heart rate and life expectancy//J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – 30. – 1104-1106.
8. McMurray J., Cohen-Sotal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice//Eur. J. Heart Failure. – 2001. – 3. – 495-502.
9. Mc Murray J., Stewart S. The burden of heart failure // Eur. Heart J. – 2003. – 5 (Suppl. 0. – 13-113.
10. Nuttall S.L., Langford N.J., Kendall M.J. Beta-blokers in heart failure. 2. Mode of action//J. Clin. Pharm. Ther. 2001. – 26. – 1-4.
11. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2001. – 344. – 1651-1658.
12. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular- enlargement trial. The SAVE Investigators//N. Engl. J. Med. – 1992. – 327. – 669-77.
13. Remme W.J., Swedberg K. Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2001. – 22. – 1527-1560.
14. Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al. Efficacy and safety of high dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial // Eur. Heart J. – 2000. – 21. – 1967-78.
15. Sculpher M.J., Poole L., Cleland J. et al. Low doses vs. high doses of the angiotensin converting-enzyme inhibitor lisinopril in chronic heart failure: a cost – effectiveness analysis on the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. The ATLAS Group // Eur. J. Heart Fail. – 2000. – 2. – 447-54.
16. Sen L.Y., O'Neill M., Marsh J.D., Smith T.W. Inotropic and calcium kinetic effects of calcium Channel agonist and antagonist in isolated cardiac myocytes from cardiomyopathic hamsters//Circ. Res. – 1990. – 67. – 599-608.
17. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril: a review of its use in congestive heart failure // Drugs. – 2000. – 59. – 1149.
18. Stewart S., Macintyre K., Hole D.J., Capewell S., McMurray J.J. More "malignant" than cancer. Five-year survival following a first admission for heart failure//Eur. J. Heart Fail. – 2001. – 3. – 315-322.
19. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy//Lancet. – 1993. – 342. – 821-28.
20. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – 26. – 1115-1140.
21. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure//N. Engl. J. Med. – 1987. – 316. – 1429-35.
22. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N. Engl. J. Med. – 1991. – 327. – 685-91.
23. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silkc B. et al. Effect of survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III) // Circulation. – 2005. – 12. – 2426-2435.
24. Рылова А.К., Розанов А.В. Терапия бета-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, COPERNICUS и MERIT HF)//Сердце. – 2003. – Т. 2. – С. 193-196.
25. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев И.В. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.)//Кардиология. – 2006. – № 4. – 95. ■