

Достижения и эволюция фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

Д.В. Рябенко

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это сложный симптомокомплекс с характерными симптомами и признаками, во многом обусловленный дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). ХСН может развиваться в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы: поражения миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, патологии клапанов, заболеваний перикарда [5, 8]. Некоторые клинические состояния (анемия, дисфункция почек, патология щитовидной железы), прием лекарственных препаратов, обладающих кардиодепрессивным эффектом, также в ряде случаев могут быть основной причины развития данного синдрома [5, 8].

Впервые ХСН заявила о себе как серьезная общественная проблема в 1960 г. Тогда госпитальная статистика США зарегистрировала своеобразный рекорд — число больных ХСН превысило 1% от всех госпитализированных в стационары, а частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2 на 1000 всех обращений в год (W.M. Smith, 1985). При этом число больных ХСН в целом по стране составило 1,4 млн человек. Согласно расчетам T. Gibson и соавт. (1966) число пациентов, страдающих ХСН, в 80-е годы должно было увеличиться до 1,7-1,9 млн человек. Однако реальная картина 80-х годов превзошла все ожидания: в 1989 г. число госпитализаций по поводу ХСН увеличилось в 2 раза, а число вновь выявленных случаев заболевания возросло до 2,5-2,7 на 1000 [34]. Кроме того, приблизительно у 4% всех госпитализированных больных ХСН была зафиксирована в качестве сопутствующего заболевания [34]. В конце 80-х годов ХСН страдали до 4 млн жителей США (вместо 1,9 млн расчетных), что составляло примерно 1,5% от численности взрослого населения страны, и их число увеличивалось на 400 тыс. ежегодно [33].

По последним данным ХСН страдает приблизительно 1,5-2% всего населения земного шара. Распространенность ХСН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2,0%, а в США достигает 2,5% [8, 10, 55]. В 51 стране ЕС насчитывается по крайней мере около 14 млн пациентов с ХСН [24].

В Украине распространенность ХСН среди жителей в возрасте 20-69 лет составляет 1,7% [7]. В России частота встречаемости ХСН составляет 6%, а с учетом больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ — 11,7% [1]. Во всем мире распространенность ХСН увеличивается с возрастом: у лиц в возрасте 70-80 лет значения данного показателя составляют от 10 до 20% [22].

Однако все эти эпидемиологические данные не являются окончательными. Следует учитывать, что статистические данные в ряде стран (страны третьего мира, развивающиеся страны) не отражают истинную картину либо просто отсутствуют. Вот почему истинная распространенность ХСН может быть значительно выше, чем те цифры, которые приведены выше. В то же время общим для всех эпидемиологических исследований является вывод о продолжении значительного роста заболеваемости ХСН. Согласно данным наиболее оптимистичных расчетов абсолютный прирост количества больных с ХСН (корректированный по возрасту) к 2010 г. будет составлять +20% и каждый второй или третий пациент будет покидать кабинет кардиолога (или терапевта) с диагнозом ХСН [4]. Большинство исследователей считает, что в ближайшие 30-40 лет следует ожидать увеличение встречаемости ХСН еще на 40-60%. По мнению ряда экспертов, ХСН может стать главной причиной смертности в XXI веке.

Причин быстрого роста числа пациентов с ХСН несколько. Одной из главных является старение населения многих стран. Следствием этого процесса является увеличение количества пациентов с различными формами хронических заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии — основных этиологических факторов ХСН. Кроме того, успехи в лечении такого грозного заболевания, как инфаркт миокарда, привели к повышению выживаемости таких больных, что в свою очередь привело к увеличению распространенности ХСН. Рост распространенности нарушений сердечного ритма, кардиомиопатий, миокардитов, ряда эндокринных заболеваний (сахарного диабета, патологии

щитовидной железы) также привел к увеличению встречаемости ХСН.

ХСН представляет серьезную социально-финансовую проблему. Оказание медицинской помощи больным с ХСН требует от органов здравоохранения значительных организационных усилий и финансовых затрат. Последние выше, чем затраты на лечение больных с инфарктом миокарда и онкологическими заболеваниями вместе взятых, и составляют 2-3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения [4, 8]. В США затраты на ХСН (данные за 2005 г.) составляют 27,9 млрд дол., а в России — около 118 млрд руб. в год [2, 4]. Практически во всех странах мира 70-80% всех финансовых затрат на ХСН приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией [4].

За последние 50 лет произошел кардинальный поворот в нашем понимании патогенеза ХСН. Целая серия научных исследований привела к фундаментальным открытиям, которые во многом изменили наши представления о самой сущности ХСН. Все это нашло отражение в последовательной смене патогенетических моделей ХСН, отражающей эволюцию господствующих представлений о том, как формируется данный синдром [5, 8]. Изменения взглядов на патогенез ХСН, в свою очередь, приводили к модификации медикаментозной терапии данного синдрома.

Со времен основателя французской научной школы терапевтов Жана Корвизара (Corvisart) (1775-1821) и до сравнительно недавнего времени недостаточность кровообращения традиционно определялась как патологическое состояние, при котором сердце не способно доставлять органам и тканям количество крови, необходимое для их нормального функционирования. В 50-е годы XX века считалось непреложным, что главная причина ХСН — это гемодинамические расстройства, обусловленные первичным поражением сердечной мышцы. В 1954 г. А.Л. Мясников писал: «Говоря о сердечной недостаточности, мы имеем в виду недостаточность сократительной функции миокарда». В связи с этим не вызывал сомнений доминирующий в то время «патогенетический» подход к лечению ХСН — применение инотропных средств (главным образом сердечных гликозидов).

В 60-х годах данные о патогенезе ХСН были дополнены сведениями о почечной дисфункции (т.н. «кардио-ренальная» модель) и к терапии были добавлены различные группы диуретиков. Эти препараты помогали облегчить симптомы — уменьшить отеки, одышку — но не влияли на отдаленный прогноз.

В 70-е годы широкое распространение получила «гемодинамическая» теория развития ХСН. В клиническую практику были внедрены препараты, получившие название «периферические вазодилататоры». Активно снижая тонус периферических сосудов, они быстро уменьшали пред- и постнагрузку, облегчали опорожнение ЛЖ, увеличивали его насосную функцию, уменьшали потребность миокарда в кислороде. В этот же период потерпели крах попытки использовать для длительного лечения ХСН мощные инотропные средства негликозидного ряда: симпатомиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы. Однако не оправдали возлагаемых на них надежд и периферические вазодилататоры. Эти препараты не смогли улучшить течение ХСН.

В начале 80-х годов на смену «гемодинамической» пришла новая модель ХСН — «нейрогуморальная». В ее основе лежала концепция о патогенетической роли при ХСН дисбаланса (или гиперактивации) двух основных нейрогуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС). Смена взглядов на патогенез ХСН привела к серьезным концептуальным изменениям в стратегии лечения ХСН. Большинство применявшихся на тот момент классических «гемодинамически активных» и инотропных препаратов сменили «нейрогуморальные модуляторы» — препараты, способные блокировать активность РААС и/или САС. Из «старой гвардии» не потеряли своего значения (хотя и приобрели новое звучание) сердечные гликозиды, диуретики и комбинация гидралазина с изосорбидом динитратом.

На современном этапе уже не вызывает сомнений, что патогенез ХСН намного сложнее, чем просто гиперактивация двух нейрогуморальных систем. Доказано, что реакция РААС и САС влечет за собой активацию других гормональных и гуморальных систем — эндотелина, вазопрессина, предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др. В свою очередь, повышение активности данных систем не только влияет на функцию миокарда, но и неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания.

В конце 90-х годов появилась еще одна патогенетическая модель ХСН. В ее основе лежат достижения фундаментальной науки, которые позволили изучать внутриклеточные, молекулярные и генетические механизмы развития ХСН. Эта модель представляет собой значительный шаг вперед в понимании развития ХСН, однако до настоящего времени остается в большей мере теоретической.

Медикаментозная терапия является важной составляющей лечебной стратегии при ХСН.

В последнее время в ней произошли серьезные изменения. Речь идет о смене принципов оценки эффективности терапии. Сегодня уже не вызывает сомнений, что эта оценка не может быть основана на клиническом улучшении состояния больных. Более того, результаты по устранению симптомов болезни далеко не всегда коррелируют со снижением заболеваемости [2]. Многочисленные клинические исследования показали, что **большинство лекарств, способных быстро улучшать симптоматику у больного с ХСН, либо ухудшают, либо, в лучшем случае, не влияют на их прогноз** [2]. Единственной группой препаратов, к которой это нельзя отнести в полной мере, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Парадокс данной теории заключается еще и в том, что **препараты, которые не относятся к «средствам скорой помощи» в лечении декомпенсации, способны замедлять прогрессирование болезни и улучшать прогноз декомпенсированных больных** [2]. Новая стратегия терапии ХСН построена на основе медицины доказательств и заключается в обязательном использовании тех фармпрепаратов, которые способны изменять течение заболевания и увеличивать продолжительность жизни пациентов [2]. К широкому клиническому применению могут быть рекомендованы только те препараты, эффективность и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Все лекарственные средства, которые используются для лечения ХСН можно разделить на две основные категории соответственно степени доказательств: основные и вспомогательные [6].

Основные средства — препараты, эффект которых доказан, не вызывает сомнений и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказательств А).

Сегодня для лечения ХСН рекомендованы шесть основных групп препаратов: иАПФ, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона (АА), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), дигоксин и диуретики [9, 18, 27, 53].

Ингибиторы АПФ (класс рекомендаций I, уровень доказательств А)

Впервые возможность противодействовать многочисленным и разнообразным отрицательным эффектам активации РААС появилась после того, как в 1975 г. был синтезирован первый иАПФ — каптоприл. С позиций сегодняшнего дня это событие можно рассматривать как веху в кардиологии, а четверть века, прошедшую со времени создания этого препарата, — как «эру иАПФ» [2]. Особенности применения иАПФ у больных с ХСН

были изучены в ходе 30 плацебо-контролируемых исследований с участием около 15 тыс. пациентов. На сегодняшний день доказана безопасность и эффективность пяти препаратов данной группы: каптоприла, эналаприла, фозиноприла, рамиприла, трандолаприла [6, 9, 11, 24, 53]. Эффективность иАПФ доказана в больших многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях (CONSENSUS, SOLVD-Treatment Study, V-HeFT II и др.). Метаанализ данных 32 рандомизированных исследований показал, что прием иАПФ снижает риск смерти пациентов с ХСН на 23% (от 12 до 39%), а суммарный риск смерти и госпитализаций — на 35% [28]. В 1999 г. был проведен анализ судебных больных, входивших в исследование CONSENSUS, который показал, что 10 лет терапии иАПФ привели к уменьшению риска смерти на 30% (!). Оказалось, что длительная терапия эналарпилом увеличивает продолжительность жизни больных с ХСН в 1,5 раза [3].

Влияние иАПФ на выживаемость больных не зависит от этиологии ХСН, возраста и пола больных. Как при тяжелой «симптомной» ХСН, так и на начальных стадиях заболевания, когда имеет место лишь нарушение диастолической функции ЛЖ, эффективны иАПФ. Причем их эффекты тем отчетливее, чем тяжелее исходное состояние больного. Так, у больных I-III функционального класса (ФК) препараты данной группы снижают смертность на 17-25%, а у пациентов IV ФК — в среднем на 45% [8]. Однако влияние иАПФ на смертность пациентов с ХСН различается в зависимости от причины последней. Так, данные препараты снижают риск смерти от прогрессирующей ХСН на 31% (!), риск общей смертности — на 22%, а риск внезапной смерти — лишь на 9% [8].

В настоящее время иАПФ прочно удерживают первенство в лечении подавляющего числа больных с ХСН и заслуженно относятся к препаратам первой линии. Эти препараты рекомендованы к использованию **у всех больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 40% независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов ХСН** [24]. Противопоказанием к назначению препаратов из класса иАПФ является наличие в анамнезе указаний на ангионевротический отек, двусторонний стеноз почечных артерий, гиперкалиемию (уровень калия более 5,0 mmol/l), повышение уровня креатинина плазмы более 200 mol/l или 2,5 mg/dl и тяжелый (IV-V стадии) аортальный стеноз [24].

В рекомендациях Украинской ассоциации кардиологов в отличие от последних рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2008) противопоказанием к применению иАПФ при

ХСН является также беременность и период лактации [6, 24].

Бета-адреноблокаторы (класс рекомендаций I, уровень доказательств A)

Со времени первых попыток использования метопролола у больных с дилатационной кардиомиопатией, которые были предприняты F. Waagstein и соавт. еще в 1975 г. [59], потребовалось почти 30 лет для того, чтобы в 1999 г. БАБ были рекомендованы для лечения ХСН. Сегодня БАБ прочно заняли ведущие позиции среди основных препаратов, применяющихся для терапии ХСН. Эффективность БАБ подтверждена в больших многоцентровых исследованиях (MERIT-HF [33], CIBIS-I [12], CIBIS-II [18] и CIBIS-III [58], RESOLVD (Metoprolol Study) [54], SENIORS [22], Американская (US Carvedilol Program) [42] и Австралийско-Новозеландская (ANZ) программы исследования карведилола [29], COPERNICUS [26, 27], BEST [13] и др.).

Увеличение продолжительности жизни, снижение риска внезапной смерти и числа госпитализаций больных с ХСН являются ключевыми свойствами БАБ как класса препаратов. По данным метаанализа, в который вошли 13 тыс. пациентов с ХСН, снижение общего риска смерти в результате применения БАБ составляет 30-35%, а риска госпитализаций – 25-30% [13]. Анализ результатов 18 контролируемых исследований показал, что более выраженное влияние на снижение риска смерти оказывают неселективные БАБ [29, 33]. Эти препараты уменьшают риск смерти пациентов на 49%, в то время как селективные БАБ – лишь на 18%. При этом влияние этих классов препаратов на риск госпитализаций, на ФВ ЛЖ и на функциональный класс не различалось [29, 33]. Однако степень влияния БАБ на прогноз пациентов все-таки в значительной мере зависит не только от свойств, но и от дозы препарата.

До настоящего времени все еще можно услышать вопросы о целесообразности применения БАБ у тех пациентов с ХСН, у которых по каким-либо причинам невозможно использовать целевые дозы этих препаратов. Субанализы исследований MERIT-HF, CIBIS II показали, что использование метопролола и бисопролола в дозах, меньших, чем рекомендованные (менее 100 мг/сут для метопролола и менее 10 мг/сут для бисопролола), все равно приводит к снижению смертности пациентов с ХСН. При этом результаты субанализа в исследовании CIBIS II показали, что бисопролол в суточной дозе 1,25-3,75 мг приводил к снижению общей смертности на 34%, сердечно-сосудистой – на 31%, а в суточной дозе 10 мг – к снижению на 41 и 36% соответственно.

Результаты исследования, проведенного автором совместно с аспирантом Е.В. Онищенко (105 больных с ХСН IIА-Б стадии, II-III ФК согласно NYHA), показали, что пятилетняя выживаемость пациентов с систолической ХСН на фоне длительного приема карведилола в суточной дозе 100 мг (средняя суточная доза $92,3 \pm 3,2$ мг) составила 88%.

В настоящее время эффективными и безопасными при лечении ХСН признаны: кардиоселективные бисопролол, метопролол CR/XL (с замедленным высвобождением препарата), небиволол и некардиоселективный карведилол [6, 9, 11, 24, 53]. Все перечисленные выше препараты обладают даже большим потенциалом, чем блокаторы РААС, так как опосредованно оказывают влияние на обе основные нейрогуморальные системы – РААС и САС. Карведилол, кроме того, обладает еще и α -адреноблокирующим, антипролиферативным и антиоксидантным эффектами.

Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН БАБ следует назначать больным с ФВ ЛЖ 40% при тяжелой и средней тяжести ХСН (II-IV ФК NYHA), при достижении оптимальной дозы иАПФ и/или АРА. БАБ следует использовать после стабилизации клинических симптомов. Противопоказаниями к назначению БАБ при ХСН являются бронхиальная астма (ХОЗЛ не является противопоказанием), атриовентрикулярная (АВ) и синоатриальная (СА) блокады II-III степени и синдром слабости синусового узла (СССУ) при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (ИВР), а также синусовая брадикардия (ЧСС < 50 в мин) [24].

Антагонисты альдостерона (класс рекомендаций I, уровень доказательств B)

Одним из ключевых гормонов РААС является альдостерон. С синтезом данного гормона связывают ряд нежелательных последствий: увеличение синтеза коллагена фибробластами и средства рецепторов ангиотензина I к ангиотензину II, развитие гипертрофии кардиомиоцитов, увеличение активности АПФ, продукции свободных радикалов и синтеза эндотелина-1, снижение синтеза оксида азота (NO).

На определенном этапе считалось, что применение иАПФ и/или АРА позволяет «выключить» из патогенеза ХСН альдостерон. Однако оказалось, что синтез данного гормона в надпочечниках, сердце и сосудах [51] может протекать независимо от ангиотензина II [49]. Наличие этого феномена было доказано в ходе крупного многоцентрового исследования RESOLVD [38], а сам он получил название «ускользание альдостерона» [45].

Изучению эффектов АА посвящены всего два крупных рандомизированных исследования. Первое RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) было выполнено в конце 90-х годов [50], включало 1600 больных ХСН III-IV ФК NYHA и продемонстрировало снижение смертности на 30% у больных, получавших спиронолактон в суточной дозе 25-50 мг. Применение спиронолактона также статистически значимо улучшало ФК пациентов и на 35% снижало частоту госпитализаций, связанных с ХСН [50]. Анализ в подгруппах показал, что эффект спиронолактона не зависит от возраста и пола больных, этиологии ХСН, особенностей базисной терапии, уровня креатинина или калия крови.

В 2003 г. были опубликованы результаты еще одного крупного международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), в котором изучалось влияние присоединения эплеренона к стандартной терапии ХСН у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [48]. В исследовании принимали участие 674 центра из 37 стран, и всего было включено 6632 больных (3319 – в группу эплеренона, 3313 – в группу плацебо). Средняя доза препарата составила 42,6 мг/сут, а средний срок наблюдения пациентов – 16 месяцев.

В группе эплеренона отмечалось достоверное снижение общей смертности (14,4 против 16,7%), а также смертности и частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых причин (26,7 против 30%) по сравнению с плацебо. Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин достигалось за счет уменьшения количества случаев внезапной сердечной смертности. При этом было выявлено, что положительное влияние эплеренона на общую смертность было более выражено у больных с артериальной гипертензией в анамнезе, имевших нормальный уровень креатинина на момент рандомизации, у пациентов с высоким пульсовым давлением (выше 45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с БАБ.

Значительный интерес представляют результаты субанализа, которые показали, что применение эплеренона в дозе 25 мг/сут в течение 30 дней от рандомизации после острого ИМ приводило к уменьшению общей смертности на 31% ($p=0,004$), а сердечно-сосудистой смертности – на 32% ($p=0,003$). Эти данные представляют большой интерес, так как 25% всех смертей, зарегистрированных в группе плацебо исследования EPHEMUS, наступили в течение первых 30 дней после рандомизации. Также очень важен тот факт, что снижение

смертности через 30 дней после рандомизации при лечении эплереноном отмечалось у пациентов, получавших иАПФ или АРА, БАБ, аспирин, статины, а также у больных, перенесших процедуры реваскуляризации.

Механизмы позитивного влияния эплеренона на уровень смертности больных с ХСН до настоящего времени не вполне ясны. Эффект препарата, вероятно, может быть связан с его воздействием на процессы постинфарктного ремоделирования, функцию эндотелия сосудов, процессы воспаления и агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, эплеренон снижает уровень общей смертности, по крайней мере, у больных с ХСН, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда. Терапевтический эффект эплеренона проявляется при применении его на фоне основных лекарственных средств (БАБ, иАПФ, диуретики и др.), используемых в терапии ХСН. Среди несомненных преимуществ препарата перед неселективными блокаторами рецепторов АС предыдущего поколения – очень хорошая переносимость и низкая частота развития побочных эффектов [48].

Согласно современным рекомендациям АА показаны всем пациентам с систолической ХСН III-IV ФК и ФВ ЛЖ 35%. Препарат следует назначать пациентам с подобранной дозой иАПФ и БАБ [24]. Противопоказанием к назначению антагонистов альдостерона являются: гиперкалиемия (уровень калия в плазме более 5 ммол/л), повышение концентрации креатинина плазмы более 220 ммол/л (или 2,5 мг/дл), одновременное назначение других калийсберегающих диуретиков и комбинации иАПФ и АРА [24].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)

Отправной точкой для клинических исследований АРА при ХСН послужили данные об альтернативных путях конверсии ангиотензина I в ангиотензин II [5, 8]. В настоящее время мы располагаем результатами пяти исследований эффектов АРА при ХСН:

- ELITE (1999) – исследованы эффекты лосартана у 722 больных с ХСН (продолжительность 48 недель) [46];
- RESOLVD (1999) – исследованы эффекты кандесартана у 768 больных с ХСН [38];
- ELITE II (2000) – сравнивались эффекты лосартана и каптоприла на общую смертность, риск развития внезапной смерти и тяжелых осложнений ХСН (3152 пациента в возрасте 60 лет и старше со II-IV ФК согласно NYHA и с ФВ менее 40%) [47];
- Val-HeFT – изучались эффекты валсартана у 5010 пациентов (средний возраст 63 года, среднее

значение ФВ – 27%, продолжительность исследования 1,9 года) [22];

• CHARM (2003). Программа CHARM включала три исследования, в которых сравнивался эффект кандесартана с плацебо [30, 52, 55, 61]. В первом кандесартан применялся у больных с систолической ХСН, которые ранее не принимали иАПФ из-за индивидуальной непереносимости этих средств (CHARM-Alternative; 2028 больных с ФВ ЛЖ 40%) [31], во втором (CHARM-Added; 2548 больных с ФВ ЛЖ 40%) присоединялся к базисной терапии иАПФ, БАБ (55% больных) и спиронолактон (17%) [43], а в третьем (CHARM-Preserved; 3025 пациента с ФВ ЛЖ >40%) применялся у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ [61].

В настоящее время АРА рекомендованы к применению у тех больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 40%), у которых симптомы ХСН сохраняются, несмотря на оптимальное лечение иАПФ, БАБ и АА [24]. У таких пациентов присоединение к лечению АРА положительно влияет на функцию ЛЖ, уменьшает выраженность клинических симптомов и число госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказательств A), и снижает риск кардиоваскулярной смерти (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B).

Данная группа препаратов также может быть использована как альтернатива иАПФ в случае непереносимости последних. У таких больных применение АРА снижает риск кардиоваскулярной смерти или число госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказательств B).

Согласно последним рекомендациям ЕОК (2008) АРА противопоказаны лишь тем пациентам, у которых в анамнезе присутствуют указания на ангионевротический отек, проводится терапия иАПФ и АА, а также нарушена функция почек и отмечается повышение уровня креатинина плазмы [24].

Дигоксин

Сердечные гликозиды были первыми лекарственными средствами, предложенными для терапии ХСН еще в 1785 г. Механизм действия дигоксина связан в первую очередь с ингибированием в кардиомиоцитах Na^+/K^+ -АТФазы. Препарат связывается с α -субъединицей этого фермента, которая отвечает за взаимодействие с ионами натрия, калия, магния и АТФ. Блокада Na^+/K^+ -АТФазы обуславливает накопление в клетках ионов кальция, что и лежит в основе фармакологического действия препарата – положительного инотропного эффекта.

Еще одним важным компонентом терапевтического действия сердечных гликозидов является их влияние на вегетативную нервную систему. Впервые способность дигоксина снижать уровень циркулирующего в крови норадреналина была продемонстрирована С. Alicandri и соавт. в 1978 г. Благодаря работам Н. Krum и соавт., D.J. VanVeldhuis и соавт. были получены данные, указывающие на снижение симпатического тонуса и активацию парасимпатической иннервации при применении дигоксина у больных ХСН [36, 58]. К началу 90-х годов результаты исследований D.C. Lee и соавт. (1985), W. Haerig и соавт. (1988), Captopril Digoxin Multicenter Research Group (1988), B.F. Uretsky и соавт. (PROVED trial, 1993), M. Packer и соавт. (1993) подтвердили положительное влияние дигоксина на клинические проявления заболевания и качество жизни больных ХСН. При этом положительное влияние дигоксина более выражено у лиц с тяжелым течением ХСН и более низкой величиной ФВ.

Влияние долговременного применения дигоксина на продолжительность жизни больных с ХСН было изучено в исследовании DIG (Digitalis Investigators Group) (более 6500 пациентов с умеренно-тяжелой ХСН и ФВ ЛЖ менее 45%) [56]. Согласно результатам этого исследования применение дигоксина в дозе 0,125-0,250 мг/сут не увеличивает смертность пациентов от кардиоваскулярных причин и уменьшает относительный риск госпитализаций, связанных с ХСН. Как и в предшествующих исследованиях, преимущества терапии дигоксином были наиболее заметны у лиц с тяжелым течением ХСН (величина ФВ ЛЖ <25%) [56].

В настоящее время дигоксин показан больным с симптомной ХСН (II-IV ФК, ФВ ЛЖ 40%) и постоянной формой фибрилляции предсердий для контроля ЧСС (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). У пациентов с ХСН и синусовым ритмом присоединение дигоксина к терапии иАПФ может способствовать улучшению функции ЛЖ и клинического состояния пациентов, а также приводить к уменьшению числа госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B). Противопоказаниями к применению дигоксина при ХСН являются АВ и СА блокады II-III степени (при отсутствии постоянного ИВР), синдром преэкситации и наличие в анамнезе указаний на непереносимость препарата [24].

Диуретики (класс рекомендаций I, уровень доказательств B)

С точки зрения современной «медицины доказательств» диуретики – самые **неисследованные**

препараты для терапии больных с ХСН. С одной стороны, их эффективность и необходимость при лечении больных с сердечной декомпенсацией не вызывает сомнений. С другой – к сожалению, нет крупных исследований, опираясь на данные которых можно было бы оптимизировать применение этих средств у больных ХСН. Это обусловлено тем, что для проведения плацебо-контролируемых исследований с мочегонными препаратами при ХСН необходимо создание контрольной группы таких пациентов, которые заведомо будут лишены возможности принимать мочегонные препараты, что практически невозможно.

Мочегонные препараты, несмотря на положительное клиническое действие и способность к объемной разгрузке сердца, обладают двумя основными негативными свойствами – они активируют нейрогормоны, способствующие прогрессированию ХСН (прежде всего РААС), и вызывают электролитные нарушения, чреватые развитием нарушений ритма сердца. Поэтому мочегонные препараты нельзя отнести к патогенетически обоснованным средствам лечения ХСН, но они остаются необходимым компонентом в лечении ХСН. Применение препаратов этой группы поддерживается всеми современными руководствами по терапии ХСН [32].

Согласно современным рекомендациям применение диуретиков показано больным с ХСН и клиническими признаками задержки жидкости и/или застоя в малом круге кровообращения. Препараты также показаны для профилактического приема гемодинамически стабильным пациентам со склонностью к гиперволемии.

Принципиальными моментами при лечении ХСН с помощью диуретиков являются:

- применение диуретиков вместе с иАПФ;
- назначение слабейшего препарата из тех диуретиков, которые эффективны у данного больного;
- назначение мочегонных препаратов должно осуществляться ежедневно в минимальных дозах, позволяющих добиться необходимого положительного диуреза (для активной фазы лечения обычно + 800 + 1000 мл в сутки, для поддерживающей – не более + 200 мл с контролем массы тела).

Отдельно хочется остановиться на относительно новом для Украины диуретике – торасемиде. Торасемид является эффективным петлевым диуретиком и характеризуется высокой биодоступностью и пролонгированным эффектом. Побочные эффекты торасемида количественно и качественно не отличаются от побочных эффектов других диуретиков. Препарат даже при длительном назначении

практически не влияет на уровень кальция крови и метаболизм липидов [15].

В то же время терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком фуросемидом. Торасемид реже вызывает феномен «рикошета». Препарат, по видимому, не влияет на функцию проксимальных почечных канальцев, вследствие чего его калий-уретическое действие менее выражено. Биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно. Фармакокинетические свойства торасемида практически не меняются при хронической печеночной и почечной недостаточности [14].

В ряде работ (M. Stauch, M. Stiehl, 1990; R. Dusing, L. Piesche, 1990) было продемонстрировано большее положительное влияние торасемида на ФК пациентов по сравнению с фуросемидом. Снижение ФК наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% пациентов, принимавших фуросемид.

В более крупном, рандомизированном исследовании PEACH (PharmaEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heart failure) сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни у больных с ХСН II-III ФК [40]. Продолжительность лечения составляла 6 месяцев. Различий в эффективности двух препаратов в отношении ФК, частоты госпитализаций и смертности не обнаружено. Однако торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на качество жизни больных.

Наиболее крупным сравнительным исследованием торасемида до настоящего времени является открытое рандомизированное исследование TORIC (TORasemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут фуросемида и 10 мг/сут торасемида у более чем 2 тыс. больных с ХСН [23]. Была доказана достоверно более низкая ($p < 0,05$) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид. Лечение торасемидом также оказалось предпочтительнее в отношении снижения ФК и реже вызывало гипокалиемию.

Стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10-20 мг/сут, однако возможно увеличение дозы до 100 мг/сут.

Вспомогательные средства, которые используются лишь у некоторых категорий больных с ХСН – препараты, эффект и влияние которых на прогноз больных с ХСН соответствует III классу рекомендаций или уровню доказательств C. Этими препаратами не нужно (да и невозможно)

лечить ХСН, и их применение диктуется определенными клиническими ситуациями. Все вспомогательные средства могут быть разделены на две подгруппы [6, 9]: препараты, эффективность и безопасность которых исследованы, однако требуют уточнения; препараты, эффективность и безопасность которых не исследованы или не известны.

К первой подгруппе можно отнести:

- **Антикоагулянты** (антагонисты витамина К – варфарин) – рекомендованы к применению у больных с ХСН и персистирующей, пароксизмальной или постоянной формой ФП (при отсутствии противопоказаний). Препарат в подобранной дозе снижает риск тромбоемболических осложнений (в том числе инсульт) (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [19].

- **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы** (статины). Особенности влияния статинов были изучены в ряде крупных исследований. Эффекты симвастатина стали объектом изучения в исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study; 4444 больных) и HPS (Heart Protection Study; 20 536 больных), аторвастатин – в исследованиях GREACE (Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation; 1600 больных) и ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study Trial; 19 342 больных), правастатин – в исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; 5804 пациента). Результаты метаанализа показали суммарное достоверно значимое снижение риска госпитализаций при применении статинов, а в четырех исследованиях – снижение риска смерти [2]. Изучению розувастатина при ХСН были посвящены два крупных исследования GISSI-HF [30] и CORONA [35]. Результаты GISSI-HF (4574 пациента с ХСН II-IV ФК по NYHA) не выявили различий по влиянию розувастатина и плацебо на первичные конечные точки исследования (смертность от всех причин, смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний).

В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) (5011 больных с ХСН ишемического генеза II-IV ФК NYHA, средний возраст 73 года, ФВ ЛЖ менее 40%, длительность 32,8 мес) были получены данные о том, что у пожилых пациентов с ХСН ишемического генеза применение розувастатина в дозе 10 мг/сут может способствовать уменьшению числа госпитализаций, но не влияет на количество сердечно-сосудистых смертей, инфарктов миокарда и инсультов (класс рекомендаций II b, уровень доказательств B) [35].

На основании этих результатов был сделан вывод о том, что наличие проявлений ХСН

у больных с ишемической болезнью сердца не может быть основанием для отказа от применения статинов. Также было сделано заключение об отсутствии оснований к назначению статинов пациентам с ХСН неишемического генеза [2, 30].

Во вторую подгруппу вошли:

- **Периферические вазодилататоры** (гидралазин и изосорбида динитрат). Препараты применяются в случае непереносимости основных классов препаратов (иАПФ, БРА, антагонистов альдостерона) и наиболее эффективны у лиц негроидной расы. У этого контингента больных подобная комбинация (в дополнение к иАПФ, БАБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза (J.N. Cohn и соавт., 1986) [17, 54].

- **Антиаритмические средства.** Антиаритмические препараты I (блокаторы натриевых каналов) и IV (блокаторы медленных кальциевых каналов) классов противопоказаны больным с ХСН (уровень доказательств A). Во всех случаях средством выбора в лечении больных с ХСН и желудочковыми нарушениями сердечного ритма являются БАБ, обладающие умеренным антиаритмическим, но выраженным антифибрилляторным действием, что позволяет им достоверно снижать риск внезапной смерти. При неэффективности БАБ для антиаритмического лечения применяются препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид) [6, 9]. Средством выбора у больных с умеренно выраженной ХСН (I-II ФК) является амиодарон [6, 9]. Положительный эффект амиодарона проявляется максимально ярко лишь при сочетании с БАБ (уровень доказательств B) [6, 9].

- **Негликозидные инотропные средства.** Применение негликозидных инотропных средств приводит к кратковременному улучшению гемодинамики и клинического состояния больных с обострением декомпенсации. При долгосрочном использовании эти препараты повышают риск смерти больных с ХСН (уровень доказательств A). Более того, даже кратковременная инотропная поддержка в период обострения декомпенсации может негативно влиять на отдаленный прогноз больных с ХСН (уровень доказательств B). Поэтому данные препараты не могут быть рекомендованы для длительного лечения ХСН [6, 9]. Метаанализ сравнительных исследований добутамина и лево-симендана показывает некоторые преимущества последнего по влиянию на риск смерти больных с ХСН [9].

- **Блокаторы медленных кальциевых каналов.** Блокаторы медленных кальциевых каналов, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), могут

использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК без застойных явлений), особенно у пациентов с преимущественно диастолической ХСН. При прогрессировании декомпенсации использование дилтиазема и верапамила ухудшает клиническое течение ХСН (уровень доказательств В). Из группы длительнодействующих дигидропиридинов лишь амлодипин (исследование PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V-HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных с ХСН [21, 41, 42, 55]. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшать клинику и уменьшать выраженность симптомов ХСН. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) является наличие упорной стенокардии, сопутствующей стойкой гипертензии, высокой легочной гипертензии и выраженная клапанная регургитация.

Итак, можно констатировать, что за последние 20 лет произошли изменения принципов терапии больных с систолической ХСН. В настоящее время для лечения таких пациентов рекомендуется использовать препараты, которые способны улучшить не только клинические симптомы, но и увеличивать продолжительность жизни больных. Сегодня в распоряжении клинициста есть целый арсенал таких лекарственных препаратов. За последние 5 лет были разработаны и опубликованы рекомендации Американской ассоциации сердца (2005) [11], ЕОК (2005, 2008) [24, 52], Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН России (2006) [9] и Украинской ассоциации кардиологов (2006) [6]. Все они построены на принципах доказательной медицины и рекомендуют этапное (ступенчатое) назначение препаратов при терапии ХСН. Однако до настоящего времени эффективность лечения пациентов с систолической ХСН является недостаточной. Это обусловлено целым рядом серьезных проблем, решение которых остается одной из приоритетных задач кардиологии.

Литература

- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 1. — С. 4-7.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология. — 2008. — № 2. — С. 6-16.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Особенности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности // Consilium Medicus. — 2001. — № 4, том 2. — Режим доступа до журн.: http://www/con-med.ru/media/consilium/02_03.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium Medicus.

- 2002. — Том 4, № 3. — Режим доступа до журн.: http://www/con-med.ru/media/consilium/02_03.
- Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Великов В.К. Сердечная недостаточность острая и хроническая. — М.: Практическая медицина, 2006. — 176 с.
- Воронков Л.Г. (модератор), Амосова К.М., Багрий А.Е. і співавт. — Робоча група Української асоціації кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // Укр. Кардіол. Журн. — 2006. — № 5. — С. 107-117.
- Горбась І.М., Воронков Л.Г. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України // Укр. кардіол. журн. — 2008. — № 4. — С. 8-12.
- Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Практическая медицина, 2008. — 414 с., ил.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). — 2006. Режим доступа: <http://www.OSSN.ru>.
- Якушин С.С., Смирнова Е.А. Могут ли эпидемиологические исследования в России улучшить диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний? // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2007. — № 5. — С. 20-21.
- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult -Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46. — P. 1116-1143.
- A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees // Circulation. — 1994. — Vol. 90(4). — P. 2153-2156.
- A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1659-1667.
- Bleske B.E., Welage L.S., Kramer W.G., Nicklas J.M. Pharmacokinetics of torsemide in patients with decompensated and compensated congestive heart failure. // J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 38(8). — P. 708-714.
- Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. // Drugs of today — 1994. — Vol. 8. — P. 1-28.
- Bristow M.R. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure // Circulation — 2000. — Vol. 101. — P. 558-569.
- Carson P., Ziesche S., Johnson G., Cohn J.N. for the Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: the vasodilator-heart failure trials. // J. Card. Fail. — 1999. — Vol. 5. — P. 178-187.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 9-13.
- Cleland J.G., Findlay I., Jafri S., et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure // Am. Heart. J. — 2004. — Vol. 148(1). — P. 157-164.
- Cleland J.G., Ghosh J., Freemantle N., et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. // Eur. J. Heart. Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 501-508.
- Cohn J.N., Ziesche S., Smith R., et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-HeFT III. // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 856-863.
- Cohn J.N. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in Heart Failure Trial. // Cardiology. — 1999. — Vol. 91(suppl 1). — P. 19-22.
- Cosin J., Diez J., TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. // Eur. J. Heart. Fail. — 2002. — Vol. 4(4). — P. 507-513.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Europ. J. Heart. Fail. — 2008. — Vol. 10. — P. 933-989.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. on behalf of the SENIORS Investigators Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart. J. — 2005. — Vol. 26. — P. 215-225.

26. Fowler M.B. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial: carvedilol in severe heart failure //Am.J.Cardiol. – 2004. – Vol. 93(9)(Suppl.1). – P. 35-39.
27. Fowler M.B., Roecker E.B., Coats A.J., et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2194-2199.
28. Garg R., Yusuf S. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure //JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450-1456.
29. Gilbert E.M. Landmark studies: the Australia/New Zealand Heart Failure Collaborative Group (ANZ) Trial and the US Carvedilol Trials Program //Am. J.Cardiol. – 2004. – Vol. 93(9), (Suppl. 1). – P. 30-34.
30. GISSI-HF investigators Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial //Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 1231-1239.
31. Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S., et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. //Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 772-776.
32. Gupta S., Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005 //Europ. Heart. J. – 2005. – Vol. 26(7). – P. 644-649.
33. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., et al. for the MERIT-HF Study Group Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF) //JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 1295-1302.
34. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., et.al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study //J.Am.Coll.Cardiol. – 1993. – Vol. 22. (suppl A). – P. 6A-13A.
35. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure //N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357(29). – P. 2248-2261.
36. Krum H., Bigger J.T., Goldsmith R.L., Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. //J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 289-294.
37. Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure //Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 1184-1191.
38. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. (Comments) //Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1056-1064.
39. Metra M., Nodari S., Dei Cas L. β -Blockade in Heart Failure: Selective Versus Nonselective Agents //Amer. J. Cardiovasc. Drugs. – 2001. – Vol.1. – P. 3-14.
40. Noe L.L., Vreeland M.G., Pezzella S.M., Trotter J.P. A pharmaco-nomical assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. //Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21(5). – P. 854-856.
41. O'Connor C.M., Carson P.E., Miller A.B., et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. //Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82(7). – P. 881-887.
42. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K., et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. //N.Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1107-1114
43. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group //N.Engl.J.Med. – 1996. – Vol. 334(21). – P. 1349-1355.
44. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Overall programme. //Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 759-766.
45. Pitt B. Escape of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor; implications for therapy //Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1995. – Vol.9. – P. 145-149.
46. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) //Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 747-752.
47. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study, ELITE II. //Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1582-1587.
48. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and survival study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. //New. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321.
49. Rajagopalan S., Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage //Curr.Hypertension.Repts. – 2001. – Vol. 3. – P. 240-248.
50. RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]) //Am.J.Cardiol. – 1996. – Vol. 78. – P. 902-907.
51. Silvestre J.S., Heymes C., Oubenaissa A., et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis //Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2694-2701.
52. Swedberg K., Pfeffer M., Granger C., et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. //J. Card. Fail. – 1999. – Vol. 5. – P. 276-282.
53. Swedberg K., Cleland J.G., 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 European Society of Cardiology //Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115-1140.
54. Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C., et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. //N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2049-2057.
55. Thackray S., Witte K., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. //Eur. J. Heart. Fail. – 2000. – Vol. 2(2). – P. 209-212.
56. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // Eur.Heart.J. – 2005. – Vol. 7 (Suppl.J.). – P. J5-J9.
57. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure //N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.
58. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction Pilot study //Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 378-384.
59. VanVeldhuisen D.J., deGriff P.A., Remme W.J., Lie K. Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm, new features of an old drug? //J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 8. – P. 813-819.
60. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E., et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy //Brit. Heart. J. – 1975. – Vol. 37. – P. 1022-1036.
61. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. Effect on 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. – Vol. 112(16). – P. 2426-2435.
62. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. //Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 777-781. ■