

Терапия хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины

А.К. Стародубцев, В.В. Архипов, Г.А. Белякова, Д.А. Архипова, Н.А. Пикунова
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к числу распространенных и наиболее затратных для системы здравоохранения заболеваний. Заболеваемость ХСН столь велика, что еще в 1996 г. Национальный институт сердца, легких и крови США обозначил эту проблему, как «новую эпидемию в США» [1]. В США на 1000 жителей старше 65 лет ежегодно приходится 10 новых случаев ХСН, а 5-летняя выживаемость этих больных не превышает 30-50%. Общая распространенность ХСН составляет от 3-20 случаев на 1000 человек, а у лиц старше 65 лет — до 100 на 1000 населения [2]. С 1968 г. по 1993 г. уровень смертности от ХСН вырос более чем в 4 раза. На лечение больных ХСН тратится от 1,2% (Великобритания) до 2% (Швеция) от всех средств, расходуемых на здравоохранение. Цель настоящего обзора — дать читателю систематизированные данные о группах препаратов, применение которых для терапии ХСН является рациональным с позиций доказательной медицины. Традиционно для терапии ХСН применяются препараты различных фармакологических групп (см. таблицу 1), однако с позиций доказательной медицины лишь у небольшой их части было выявлено положительное влияние на течение заболевания и его исходы (см. таблицу 2). Оптимизация терапии ХСН признается в качестве одной из приоритетных задач в США и Европе. В частности, в последние 5 лет появились американские (Американская ассоциация сердца) и европейские (Европейское кардиологическое общество) рекомендации по терапии ХСН, построенные на принципах доказательной медицины и ступенчатом подходе к выбору препаратов для терапии (выбор групп препаратов основан на тяжести клинических проявлений заболевания) (см. таблицу 3).

Ингибиторы АПФ

Ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) отводится центральное место в терапии ХСН при любой тяжести заболевания. К положительным эффектам этих ЛС у больных ХСН следует отнести [6]:

- вазодилатацию, снижение постнагрузки;
- взаимодействие с диуретиками — увеличение потерь натрия;
- положительное влияние на ремоделирование миокарда (уменьшение дилатации камер сердца, гипертрофии кардиомиоцитов и фиброза матрикса);
- снижение эпизодов ишемии миокарда (изменение структуры атероматозных бляшек, влияние на пролиферацию мышечного слоя артерий);
- снижение синтеза брадикинина;
- взаимодействие с β -адренорецепторами;
- участие в процессах фибринолиза.

Применение ингибиторов АПФ у больных с ХСН было изучено в ходе более чем 30 плацебо-контролируемых исследований, в которые было включено около 15 000 больных [7]. Ингибиторы АПФ (в сочетании с диуретиками) способны уменьшать выраженность всех симптомов ХСН, увеличивать толерантность больных к физической нагрузке, уменьшать смертность и пот-

ребность в госпитализациях, связанных с декомпенсацией ХСН. Положительное влияние ингибиторов АПФ на течение заболевания было доказано для всех форм ХСН любой степени тяжести (см. таблицу 4).

Ингибиторы АПФ были первыми препаратами для терапии ХСН, у которых было доказано положительное влияние на продолжительность жизни больных с этим заболеванием. В среднем после 1 года терапии с применением ингибиторов АПФ смертность больных составляла до 7,4% (при применении плацебо — 9-22%) (см. таблицу 5).

Мета-анализ этих исследований показал, что терапия ингибиторами АПФ снижает риск смерти больных в среднем на 35% ($p < 0,001$) [26]. В тоже время более длительные исследования (CONSENSUS) показали, что влияние ингибиторов АПФ на продолжительность жизни больных со временем ослабевает [27, 28] (см. рисунок 1). Тем не менее, ингибиторы АПФ относятся к числу наиболее эффективных препаратов для длительной терапии ХСН (см. таблицу 6).

Большинство благоприятных эффектов ингибиторов АПФ проявляются при использовании максимальных, так называемых, «целевых» доз этих препаратов, однако из-за гипотензивного действия этих препаратов, достижение «целевых» доз возможно только путем последовательного увеличения дозы препаратов («ур»-титрация) (см. таблицу 7).

Место отдельных препаратов в терапии ХСН [3, 4]

| Группы ЛС | Место в лечении | Уровень доказательности |
|--|--|-------------------------|
| ингибиторы АПФ | препараты первого ряда | А |
| петлевые и тиазидные диуретики | препараты первого ряда | А |
| калийсберегающие диуретики | показаны больным с гипокалиемией, лечение этими ЛС может быть начато после стабилизации состояния | С |
| антагонисты рецепторов ангиотензина II | назначаются при наличии противопоказаний к ингибиторам АПФ | С |
| дигоксин | препараты первого ряда | А |
| вазодилататоры (гидралазин) | ранее рассматривались как альтернатива ингибиторам АПФ (при непереносимости последних); с появлением более эффективных (уровень В) антагонистов рецепторов ангиотензина II не имеют собственного значения в терапии ХСН | – |
| нитраты | не имеют собственного значения в терапии ХСН, но могут применяться при наличии у больного стенокардии | – |
| бета-адреноблокаторы | препараты первого ряда | А |
| альфа-адреноблокаторы | не имеют собственного значения в терапии ХСН | – |
| Блокаторы медленных кальциевых каналов | противопоказаны (нифедипин, дилтиазем, верапамил); «новые» БМКК (фелодипин, амлодипин), при применении на фоне обычной терапии ХСН не влияют на исход заболевания (уровень В) и не имеют собственного значения в терапии ХСН | – |
| допаминэргические ЛС | применяются при неотложных состояниях, не используются для длительной терапии ХСН (уровень доказательности В), но могут использоваться лишь кратковременно | – |
| антиагреганты | могут играть положительную роль у больных ХСН | С |
| антиаритмики I и III классов | в целом не показаны для больных с ХСН, но могут применяться по дополнительным показаниям | С |
| селективные ингибиторы фосфодиэстеразы | применяются для кратковременного лечения пациентов (положительное инотропное действие), длительное применение этих ЛС изучается | – |

Наиболее частой нежелательной реакцией при терапии ингибиторами АПФ являются кашель, который отмечается у 5-39% больных [30]. Также при применении ингибиторов АПФ у части больных может отмечаться повышение уровня креатинина и гипотензия.

Выводы

С точки зрения доказательной медицины применение ингибиторов АПФ у больных систолической ХСН любого ФК относится к уровню доказательности А, а у больных с диастолической дисфункцией миокарда – к уровню В [31]. Т. о. ингибиторы АПФ показаны всем больным ХСН независимо от этиологии, стадии заболевания и наличия признаков декомпенсации.

Блокаторы рецепторов ангиотензина

Несмотря на преимущества ингибиторов АПФ при долгосрочной терапии ХСН, при применении этих препаратов уровень ангиотензина II остается высоким [32, 33]. Были высказаны предположения об альтернативных путях конверсии ангиотензина I в ангиотензин II. Результаты исследования альдостерона, которые выявили положительный эффект этого препарата у больных ХСН (см. ниже), также можно рассматривать

Рисунок 1
Смертность больных ХСН (прием ингибиторов АПФ vs. плацебо) [29]

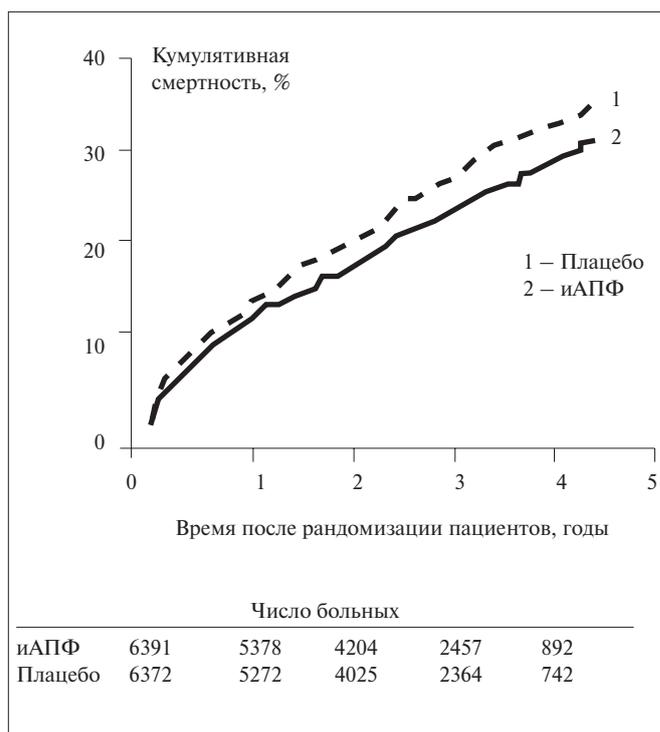


Таблица 2

Препараты, эффективность которых у больных ХСН доказана в ходе клинических исследований

| ЛС | Стартовая доза, мг | Целевая доза, мг | Уменьшение симптомов | Уменьшение числа декомпенсаций ХСН | Уменьшение смертности |
|--|--------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Ингибиторы АПФ | | | | | |
| <i>Каптоприл</i> | 6,25-12,5 | 50 (3) | +++ | +++ | +++ |
| <i>Эналаприл</i> | 2,5-5 | 10 (2) | | | |
| <i>Лизиноприл</i> | 2,5-5 | 10-20 | | | |
| <i>Рамиприл</i> | 1,25-2,5 | 5 (2) | | | |
| БАБ | | | | | |
| <i>Карведилол</i> | 3,125-6,25 | 25 (2) | ++ | +++ | +++ |
| <i>Метопролол</i> | 12,5 | 100 | | | |
| <i>Спиронолактон</i> | 12,5-25 | 25 | ++ | +++ | +++* |
| Диуретики | | | | | |
| <i>Фуросемид</i> | 20-40 | – | +++ | ? | ? |
| <i>Буметанид</i> | 1-2 | | | | |
| <i>Торсемид</i> | 1-10 | | | | |
| <i>Дигоксин</i> | 0,125 | 0,125 | +++ | +++ | 0 |
| <i>Гидралазин/ Изосорбида динитрат</i> | 25/10 | 100 (3) /40 (4) | ++ | ++ | ++ |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II | | | | | |
| <i>Лозартан</i> | 25 | 50 | ++ | ++ | +/0 |
| <i>Кандезартан</i> | 4 | 16 | | | |
| <i>Валсартан</i> | 80 | 160 | | | |
| <i>Амлодипин</i> | 2,5-5 | 5 | | | |

(2) = 2 раза в день; (3) = 3 раза в день; (4) = 4 раза в день;

* - только при ХСН NYHA III-IV

как аргумент в пользу гипотезы об альтернативных путях перехода ангиотензина I в ангиотензин II. Эти факты послужили отправной точкой для клинических исследований ингибиторов ангиотензиновых рецепторов для терапии ХСН.

В настоящее время мы располагаем результатами 4-х исследований ингибиторов ангиотензиновых рецепторов при ХСН. Первое из этих исследований – ELITE [34] (1999 г.) ставило своей целью в первую очередь сравнение безопасности каптоприла и лозартана у 722 пожилых больных ХСН (учитывался уровень калия и креатинина в крови). В плане безопасности эти средства оказались сопоставимыми. Неожиданным результатом исследования ELITE оказались различия в смертности между исследуемыми группами. Так, за 48 нед. исследования умерло 32 больных, получавших каптоприл (8,7 %) и только 17 (4,8%) больных, принимавших лозартан.

Результаты следующего исследования – RESOLVD [35] были также опубликованы в 1999 г. Это очень сложное по дизайну исследование у 768 больных с тяжелым течением ХСН сравнивало результаты терапии

больных, получавших кандезартан, эналаприл или комбинацию обоих препаратов. Кроме того, у части больных был назначен метопролол, что дополнительно затруднило интерпретацию результатов.

По окончании исследования группы не отличались по ФК NYHA и качеству жизни. В то же время конечно-диастолический объем левого желудочка оказался ниже, а фракция выброса – выше у пациентов, принимавших комбинацию двух препаратов, но значимо не отличался у больных, принимавших эти лекарственные средства по отдельности. Частота госпитализаций и смертность при комбинированной терапии были ниже, чем у больных, принимавших только эналаприл ($p < 0,037$). В целом исследователи сделали вывод о том, что кандезартан более эффективен и лучше переносится, чем эналаприл.

В 2000 г. были опубликованы результаты ELITE II [36], исследования, в которое было включено 3152 пациента со средней величиной ФВ 31%. Данное исследование, также как и ELITE I, ставило своей целью сравнить эффективность каптоприла и лозартана, а период наблюдения составлял 1,5 года. В качестве конеч-

Тактика лечения ХСН в зависимости от тяжести течения ХСН [5]

| Стадия заболевания | А | В | С | Д |
|--|---|---|--|--|
| Наличие изменений структуры сердца (дилатация камер, ремоделирование миокарда) | – | + | + | ++ |
| Наличие симптомов ХСН | – | – | + | ++ |
| Комментарий Сокращения: СД – сахарный диабет ДКМП – дилатационная кардиомиопатия ОИМ – острый инфаркт миокарда | Наличие АГ, ИБС, СД, или ДКМП у родственников | Предшествующий ОИМ, систолическая дисфункция ЛЖ, бессимптомное течение клапанных пороков сердца | Наличие дилатации камер сердца и симптомов ХСН | Больные, имеющие симптомы ХСН в покое несмотря на проводимое лечение, больные с частыми госпитализациями и/или требующие постоянной медицинской помощи |
| Тактика лечения: | | | | |
| Лечение АГ, прекращение курения, лечение гиперлипидемии, ограничение алкоголя | + | + | + | + |
| Ингибиторы АПФ | У отдельных пациентов | У отдельных пациентов | + | + |
| БАБ | – | У отдельных пациентов | + | + |
| Диуретики | – | – | + | + |
| Дигоксин | – | – | + | + |
| Ограничение потребления поваренной соли | – | – | + | + |
| Трансплантация сердца, продолжительное применение препаратов с положительным инотропным действием. Хоспис. | – | – | – | + |

ной точки оценки эффективности были выбраны случаи смерти пациентов от прогрессирования основного заболевания. На этот раз результаты исследования оказались совершенно противоположными полученным в ходе ELITE I: смертность у больных, получавших лозартан составляла 17,7% (280 случаев у 1578 больных), а в группе, которой был назначен каптоприл только 15,9% (250 случаев у 1574 больных). Снижение относительного риска неблагоприятного исхода у больных, получавших каптоприл, составило 1,13 (95 % CI 0,95-1,13, P = 0,16). С другой стороны, среди больных, получавших лозартан, число больных, исключенных из исследования было меньше, чем при приеме каптоприла (153 и 231 соответственно; p<0,002).

Результаты ELITE II трактовались неоднозначно, так, некоторые эксперты считали, что исследование не выявило преимуществ лозартана потому, что значительная часть больных, получавших каптоприл, была исключена из исследования задолго до его завершения. Таким образом, ELITE II не только не внесло яс-

ность в проблему использования антагонистов ангиотензиновых рецепторов у больных ХСН, но и породило оживленную полемику с участием клиницистов и специалистов по статистике. Дело в том, что формально исследованию не хватало статистической мощности для того, чтобы корректно подтвердить или опровергнуть эквивалентность исследуемых препаратов. Кроме того, сторонники лозартана приводили следующее соображение: если исследование с участием 3152 пациентов не смогло выявить определенных различий, следовательно, эти различия, даже если и существуют в действительности, тем не менее должны оказаться пренебрежимо малыми.

Данные ELITE II, при всех недостатках этого исследования, дали возможность международным руководствам по клинической практике включить антагонисты ангиотензиновых рецепторов как альтернативу ингибиторам АПФ, например, в случае непереносимости последних. В то же время подобная ситуация представляется недостаточно определенной, напри-

Таблица 4

Основные крупные рандомизированные исследования ингибиторов АПФ у больных с ХСН и/или перенесших острый инфаркт миокарда

| Исследование | Критерии включения | Препарат | Продолжительность наблюдения, мес. |
|-----------------------|--|--------------------------|------------------------------------|
| SAVE [8] | ФВ<40% | Каптоприл vs. плацебо | 42 |
| AIRE [9] | Клиника ХСН | Рамиприл vs. плацебо | 15 |
| TRACE [10] | ФВ≤35% | Трандолаприл vs. плацебо | 36 |
| SOLVD treatment [11] | ХСН, ФВ<35% | Эналаприл vs. плацебо | 41 |
| SOLVD prevention [12] | ХСН, больные не получавшие ранее лечения, ФВ≤35% | Эналаприл vs. плацебо | 37 |
| CONSENSUS[13,14] | ХСН III-IV NYHA | Эналаприл vs. плацебо | 60 |
| HOPE [15] | ХСН | Рамиприл vs. плацебо | НД |

Таблица 5

Влияние различных препаратов на смертность больных ХСН

| Исследование, год | Исследуемый препарат | Смертность в течение года, % | |
|---|----------------------|------------------------------|----------------------|
| | | Контроль | Исследуемый препарат |
| MERIT-HF [16], 1999 | Метопролол | 11 | 7,2 |
| CIBIS-II [17], 1999 | Бисопролол | 13,2 | 8,8 |
| HOPE [18], 2000 | Рамиприл | 2,7 | 2,3 |
| ELITE [19], 1997 | Лозартан | 9,4 | 5,2 |
| ELITE II [20], 2000 | Лозартан | 10,4 | 11,7 |
| 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) [21], 1994 | Симвастатин | 2,1 | 1,5 |
| SOLVD [22], 1991 | Эналаприл | 15,6 | 12,4 |
| BEST [23], 2001 | Будиндолол | 16,6 | 15,1 |
| RALES [24], 1999 | Спиринолактон | 22 | 14 |
| COPERNICUS[25], 2001 | Карведилол | 18,5 | 11,4 |

Таблица 6

Эффективность применения различных препаратов при ХСН: количество сохраненных жизней в популяции из 1000 пациентов при применении исследуемого препарата в течение 1 года

| Исследование / препарат | количество сохраненных жизней |
|------------------------------|-------------------------------|
| HOPE / рамиприл | <1 |
| SOLVD Prevention / эналаприл | 7 |
| SOLVD Treatment / эналаприл | 17 |
| MERIT-HF / метопролол | 38 |
| CIBIS-II / бисопролол | 42 |
| RALES / спиринолактон | 52 |
| COPERNICUS / карведилол | 70 |

мер, если у больного возникли незначительные нежелательные явления, связанные с приемом ингибиторов АПФ (кашель), является ли это достаточным основанием для замены ингибиторов АПФ на антагонисты ангиотензиновых рецепторов?

Последнее из исследований – ValHeFT [37] также не внесло окончательной ясности в проблему. В это исследование было включено 5010 пациентов (средний возраст 63 года, среднее значение ФВ 27%), продолжительность исследования в среднем составляла 1,9 года. В ходе исследования было проведено сравнение валзартана с плацебо (одновременно больные получали стандартную терапию ХСН, включая ингибиторы АПФ). Исследование предусматривало две конечные точки оценки результатов. По первой (смертность) исследуемые группы между собой не различались: среди больных, принимавших валзартан, смертность составила 19,7%, а в группе плацебо - 19,4% (p=0,8). Оценка по второй конечной точке - «заболеваемость+смертность» была в пользу валзартана (p<0,009). Согласно протоколу исследования термин «заболеваемость» практически являлся синонимом госпитализации вследствие декомпенсации ХСН. При этом общая частота госпитализаций «вследствие любых причин» статистически значимо

не отличалась в обеих группах (p=0,14). Таким образом, если валзартан снижает частоту госпитализаций, связанных с ХСН, то одновременно увеличивает число госпитализаций по любым другим поводам. Кроме того, препарат не уменьшает общее число госпитализаций, следовательно, его применение не может быть оправдано с точки зрения фармакоэкономики.

Ситуация с ValHeFT сложна еще и потому, что не все пациенты, включенные в исследование, изначально уже получали терапию ингибиторами АПФ. Кроме

Таблица 7

Дозы ингибиторов АПФ при лечении ХСН

| ЛС | Начальная доза | Целевая доза |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|
| Каптоприл | По 6,25 мг три раза в день | По 25-50 мг три раза в день |
| Эналаприл | 2,5 мг в день | По 10 мг два раза в день |
| Лизиноприл | 2,5 мг в день | 5-20 мг в день |
| Периндоприл | 2 мг в день | 4 мг в день |
| Рамиприл | 1,25-2,5 мг в день | 2,5-5 мг дважды в день |
| Цилазаприл | 0,5 мг в день | 2,5 мг в день |

Таблица 8

Группа исследований CHARМ

| Название исследования (ссылки) | Число больных | Клиническая характеристика | Исследуемые препараты | Средний период наблюдения, мес. | Конечная точка |
|--------------------------------|---------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| CHARM Preserved Trial [38] | 3023 | НУНА II-IV ФК, ФВ>40 | Кандезартан 32 мг/сут vs. плацебо | 36,6 | Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу ХСН |
| CHARM-Alternative Trial [39] | 2028 | Симптомы ХСН, ФВ<40%, больные, не принимающие ингибиторы АПФ из-за непереносимости этих средств | | 33,7 | |
| CHARM-Added trial [40] | 2548 | НУНА II-IV ФК, ФВ<40%, ранее получавшие лечение ингибиторами АПФ | | 41 | |

того, максимальная смертность наблюдалась в подгруппе больных, которые получали сразу 3 препарата: ингибиторы АПФ, валзартан и БАБ.

Наконец, в 2003 г. были опубликованы результаты группы исследований CHARМ (см. таблицу 8).

В исследовании CHARМ Preserved [41] сердечно-сосудистая смертность в группах кандезартана и плацебо — не отличалась (в каждой из групп было одинаковое число летальных исходов - 170), однако частота госпитализаций была ниже в группе кандезартана (230 против 279, соответственно; $p=0,017$). Таким образом, был сделан вывод о том, что применение кандезартана снижает риск госпитализации у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Исследование CHARМ-Alternative [42] проводилось среди больных с систолической ХСН, которые ранее не принимали ингибиторы АПФ из-за индивидуальной непереносимости этих средств (кашель - 72%, гипотензия - 13% или почечная дисфункция - 12%). Смерть больных от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу ХСН существенно чаще отмечалась у больных, принимавших плацебо (40%), чем на фоне приема кандезартана (33%) ($p<0,0001$). Причем прием кандезартана позволил снизить как смертность, так и частоту госпитализаций.

Больные, ранее получавшие терапию ингибиторами АПФ, были включены в исследование CHARМ-Added trial [43]. Наряду с ингибиторами АПФ 55% больных также принимали БАБ, а 17% - спиронолактон. Случаи смерти больных и их госпитализации чаще наблюдались при приеме плацебо - 42%, по сравнению с 38% в группе, получавшей кандезартан ($p=0,010$). Оказалось, что кандезартан достоверно снижает как смертность больных, так и риск госпитализации. В отличие от данных ValHeFT (см. выше), положительное влияние кандезартана наблюдалось и в подгруппе больных, принимавших БАБ.

В целом, группа исследований CHARМ с общим объемом выборки 7601 больных доказала эффективность кандезартана при различных формах ХСН и у больных с различной сопутствующей терапией [44].

Выводы

Международные руководства по клинической практике отводят антагонистам ангиотензиновых рецепторов роль альтернативных препаратов, которые следует назначать в случае непереносимости ингибиторов АПФ. Возможно, что опубликованные в 2003 г. результаты исследования CHARМ потребуют пересмотра показаний к назначению этих средств в сторону их расширения.

β-адреноблокаторы

Согласно современным представлениям, одно из главных мест в патогенезе ХСН отводится повышению тонуса симпатической нервной системы и повышению циркуляции катехоламинов в крови. Было показано, что эти процессы приводят к многочисленным патологическим изменениям в организме больного [45]:

- нарушение передачи сигнала в системе β-адренорецепторов;
- тахикардии;
- увеличение секреции ренина;
- субэндокардиальная ишемия;
- уменьшение периода диастолического расслабления;
- изменение метаболизма в миокарде – увеличение перекисного окисления липидов;
- ремоделирование миокарда;
- апоптоз кардиомиоцитов;
- повреждение экспрессии генов.

Нежелательные последствия чрезмерной симпатической иннервации миокарда и длительной циркуляции в крови катехоламинов создают предпосылки для использования БАБ в терапии ХСН. Согласно классификации *Bristov M.R.* [46] БАБ можно разделить на 3 поколения.

К первому поколению относится пропранолол, внедренный в клиническую практику в 1968 г., в качестве антиангинального и гипотензивного препарата и схожие с ним средства, которые являются неселективными в отношении β₁- и β₂-подвидов адренорецепторов. В отношении этих препаратов отсутствуют данные об их эффективности у больных ХСН.

В 1970-х годах были синтезированы β₁-селективные БАБ - препараты второго поколения. Уже первый препарат этой группы - практолол применялся для лечения ХСН [47]. В дальнейшем эталонным препаратом этой группы для терапии ХСН стал метопролол.

Дальнейшая разработка БАБ в 1970-1980-е годы была направлена на создание препаратов с выраженным гипотензивным действием и вазодилатационной активностью. Первым препаратом третьего поколения стал лабетолол, обладающий более высоким сродством к β₁- чем к β₂-адренорецепторам. Лабетолол не был систематически исследован при лечении ХСН, но продемонстрировал улучшение функции миокарда у больных с ДКМП [48]. Другой препарат третьего поколения с благоприятным влиянием на больных с ХСН-небиволол [49], обладает β₁-селективными свойствами, а его вазодилатирующее действие, по-видимому, связано с увеличением синтеза NO. Два других бета-блокатора с вазодилатационной активностью – карведилол и буциндолол – стали предметом целого ряда исследований по лечению ХСН.

Таким образом, в рандомизированных исследованиях у больных ХСН применялись следующие БАБ: практолол (в настоящее время не применяется из-за нежелательных эффектов), метопролол, бисопролол, карведилол, буциндолол и небиволол.

Эффекты БАБ при непродолжительном лечении

Назначение любого БАБ у больных ХСН первоначально вызывает некоторое уменьшение сократительной функции, которая клинически может проявиться в различной степени. БАБ первого поколения (пропранолол) при первом назначении вызывают уменьшение сократимости миокарда, которому сопутствует увеличение периферического системного сопротивления, что существенно снижает сердечный выброс. При отсутствии толерантности величина сердечного выброса снижается более чем на 20% [50].

Препараты второго поколения, обладающие β₁-селективностью (бисопролол, метопролол) могут назначаться в низких стартовых дозах пациентам с умеренной и тяжелой ХСН [51], не вызывая при этом серьезных НЛР. Эти средства в меньшей степени влияют на сердечный выброс, так как не блокируют пресинаптические β₂-адренорецепторы [52]. β₁-селективные препараты не вызывают увеличения периферического сосудистого тонуса, которое опосредовано периферическими β₂-адренорецепторами. В целом отмечено, что сократимость миокарда при назначении БАБ 2-ого поколения уменьшается в меньшей степени, чем при применении препаратов первого поколения [53].

При приеме карведилола значительное сосудорасширяющее действие этого препарата часто приводит к ортостатической гипотензии. У буциндолола, которому присуще только умеренное сосудорасширяющее действие, ортостатические эффекты не выражены.

Эффективным способом преодоления нежелательных эффектов β-блокаторов, таких как уменьшение сердечного выброса или их вазодилатационная активность является титрация, т.е. постепенное в течение нескольких недель увеличение дозы до достижения максимальной переносимой или целевой дозы (см. таблицу 2).

Эффекты БАБ при длительной терапии ХСН

Эффекты БАБ при их длительном (продолжительностью >3 мес.) применении во многом противоположны тем явлениям, которые наблюдаются при однократном приеме этих лекарственных средств. В частности, уже через 3 месяца постоянного приема БАБ отмечается улучшение систолической функции миокарда, а несколько позже (от 4 до 12 месяцев терапии) при применении препаратов II и III поколений происходит уменьшение массы миокарда и обратное развитие ремоделирования, причем эти эффекты имеют время-зависимый характер [54].

Положительное влияние на ремоделирование и систолическую функцию миокарда является уникальным свойством β-блокаторов и выделяет их среди других лекарственных средств, используемых при лечении ХСН. По этому эффекту БАБ превосходят даже ингибиторы АПФ.

Практически во всех исследованиях продолжительностью > 6 мес. зафиксировано увеличение ФВ на фо-

не лечения БАБ. Однако, в ряде исследований (ANZ – карведилол [55]; RESOLVD – метопролол [56]) рост ФВ оказался недостоверным. Следует отметить, что это были достаточно продолжительные исследования – 12 и 18 мес соответственно. В то же время в 6-месячном исследовании карведилола [57] или 12-месячном исследовании метопролола (MDC [58]) увеличение ФВ было достоверным ($p < 0,001$ в обоих случаях). Возможно это объясняется естественным прогрессированием ХСН, при котором положительный эффект исследуемых препаратов «сглаживается» при длительном наблюдении.

Вероятно поэтому в некоторых последних исследованиях (с периодом наблюдения больше 2 лет) ФВ не регистрировалась вообще. Вместе с тем, мета-анализ, обобщивший опыт применения БАБ у 3023 больных с ХСН [59], выявил среднее увеличение ФВ на 29% – с 23 до 31% ($p < 0,05$) (однако продолжительность этих исследований не превышала 12 мес.).

Имеются данные о том, что по сравнению с БАБ второго поколения, препараты третьего поколения в большей степени увеличивают систолическую функцию левого желудочка [60]. Однако целый ряд исследований демонстрирует отсутствие различий между БАБ II и III поколений [61].

Увеличение продолжительности жизни и снижение риска внезапной смерти и госпитализации больных с ХСН являются ключевыми свойствами БАБ. В ходе проведенных исследований оценивалось влияние терапии БАБ на общий риск смерти, риск внезапной смерти и риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По всем этим точкам оценки эффективности были достоверно выявлены преимущества терапии БАБ (см. таблицу 9). Лишь в одном из исследований [62] с применением соталола отмечено увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 7%, что не позволяет применять соталол для терапии больных с ХСН без дополнительных показаний (аритмии).

В целом, по данным мета-анализа, в который вошли 13000 пациентов [63], снижение общего риска смерти составило 30-35% ($p < 0,0001$). Аналогично длительное применение БАБ снижает риск госпитализаций пациентов с ХСН (по данным выше процитированного мета-анализа – на 25-30%; $p < 0,0001$).

Основное различие между β_1 -селективными и неселективными БАБ состоит во влиянии этих препаратов на снижение риска смерти [64]. Так, при обобщении данных 18 контролируемых исследований оказалось, что неселективные β -блокаторы уменьшают риск смерти пациентов на 49% ($p < 0,001$), в то время как при применении селективных средств эта величина снижалась только на 18%, причем снижение риска смерти при применении β_1 -селективных препаратов оказалось статистически недостоверным ($p = 0,26$). Примечательно, что других отличий (риск госпитализаций, изменение ФВ, изменение функционального класса ХСН) выявлено не было [65].

Такие препараты, как метопролол (MERIT HF [66]), бисопролол (SIBIS II [67]) и карведилол (COPERNICUS [68]), демонстрируют примерно одинаковое влияние на снижение риска смерти или госпитализацию (см. таблицы 10 и 11). Однако следует отметить, что в исследовании COPERNICUS были включены только больные IV ФК класса по NYHA, в то время как в исследования метопролола и бисопролола включались больные с более легкими ФК.

Более определенно говорить о выборе БАБ для терапии ХСН стало возможно после публикации в 2003 г. данных исследования COMET [69]. В этом крупном исследовании 1511 больных ХСН II-IV ФК NYHA (ФВ < 35%) получали карведилол (целевая доза 25 мг/сут.), а 1518 больных – метопролол (целевая доза 50 мг/сут.). Средняя продолжительность наблюдения – 58 мес. В качестве конечной точки для оценки эффективности препаратов использовались случаи смерти больных от любых причин. Смертность в исследуемых группах составила, соответственно, 34 и 40% ($p = 0,0017$), что определенно указывает на преимущества карведилола. В то же время показатель «все случаи смерти + все госпитализации» в исследуемых группах оказался примерно одинаковым ($p = 0,122$).

Влияние БАБ на симптомы ХСН выглядят достаточно скромно, если сравнивать его с влиянием на риск смерти и госпитализации. Так, по данным мета-анализа [86], улучшение симптоматики, сопровождающееся уменьшением функционального класса ХСН по NYHA, отмечалось у 24,3% больных (по сравнению с 20,6% у получавших плацебо), в то же время у 12,0% произошло ухудшение функционального состояния (в группе с плацебо – у 15,3%). Таким образом, у больши-

Рисунок 2

Смертность больных ХСН в исследовании COMET [69] (прием карведилола vs. метопролол)



Влияние БАБ на риск смертности/госпитализации больных ХСН

| Исследование (ссылки) | Исследуемые препараты | Результат | p |
|----------------------------------|--|---|---------------------|
| MDC [70] | метопролол vs. плацебо | Снижение общего риска смерти или необходимости трансплантации сердца на 34% | <0,04 |
| ANZ [71] | карведилол vs. плацебо | Снижение риска госпитализации на 23%. Снижение общего риска смерти или необходимости госпитализации на 23% | <0,05 <0,02 |
| US Carvedilol Program, 1996 [72] | карведилол vs. плацебо | Снижение общего риска смерти или необходимости госпитализации на 38%. Снижение риска смерти на 65%. | <0,001 |
| CIBIS-I [73] | бисопролол vs. плацебо | Уменьшение частоты эпизодов декомпенсации, требующих госпитализации. | <0,01 |
| CIBIS-II [74] | бисопролол vs. плацебо | Уменьшение частоты эпизодов декомпенсации, требующих госпитализации на 32%. Снижение риска смерти на 34% | 0,0001 <0,0001 |
| МОСНА, 1996 [75] | карведилол (в дозах 6,25 мг/сут., 12,5 мг/сут. и 25 мг/сут.) vs. плацебо | Дозозависимое снижение смертности. Снижение риска госпитализации. | <0,05-0,001 0,01 |
| COPERNICUS, 2001 [76] | карведилол vs. плацебо | Общее снижение риска смерти и госпитализации – 24%. Снижение риска смерти и госпитализации в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 27%. Снижение риска смерти и госпитализации в связи с ХСН – 31%. | <0,0001 |
| MERIT-HF [77] | метопролол vs. плацебо | Снижение риска смерти на 34%. | 0,0062 |
| мета-анализ, n= 3023 | β-блокаторы vs. плацебо | Снижение риска госпитализации в связи с ХСН – 41%. | <0,001 |
| мета-анализ, n= 13000 | β-блокаторы vs. плацебо | Снижение риска смерти на 30-35%. Общее снижение риска смерти и госпитализации – 25-30%. | <0,0001 <0,0001 |

нства больных (63,7%) с ХСН II-IV функционального класса по NYHA на фоне терапии β-блокаторами не отмечается значимых функциональных сдвигов.

Выводы

В последнее десятилетие БАБ заняли прочное место в ряду препаратов первого ряда для терапии ХСН. В сравнении с ингибиторами АПФ БАБ демонстрируют более значимое снижение риска смерти (25-30% vs. 20-25%) и риска госпитализаций (25-30% vs. 20-25%).

Применение БАБ показано при ХСН любой тяжести, хотя опыт длительной терапии БАБ ХСН I ФК NYHA пока еще недостаточен. ХСН IV ФК NYHA не является противопоказанием к терапии БАБ. Результаты исследования COMET позволяют считать карведилол препаратом выбора для терапии ХСН II-IV ФК NYHA.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды были первыми лекарственными средствами, предложенными для терапии ХСН еще в 1785 г. [87]. Тем не менее, дискуссия о целесообразности применения этих препаратов у больных ХСН при синусовом ритме продолжалась до самого последнего времени.

Известно более 300 гликозидов [88], обладающих

положительным инотропным действием [89]. Однако практически единственным средством, которое на сегодняшний день применяется для терапии ХСН, является дигоксин. Применение дигоксина, по сравнению с другими сердечными гликозидами, обладает целым рядом преимуществ [90]:

- фармакокинетика этого ЛС, в том числе у пожилых больных и пациентов с нарушениями метаболизма и экскреции, была достаточно полно изучена;
- препарат обладает промежуточной продолжительностью действия и доступен как для приема внутрь, так и в виде инъекций. Таким образом, при использовании дигоксина возможен гибкий режим дозирования препарата;
- техника определения концентрации дигоксина в крови широко доступна, что позволяет снизить риск дигиталисной интоксикации.

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 [91]. Блокада Na⁺/K⁺-АТФазы обуславливает основное фармакологическое действие препарата – положительный инотропный эффект.

Таблица 10

Величина NNT (число больных, которых нужно пролечить, что бы получить 1 случай благоприятного исхода) в исследованиях US Carvedilol Program [78], COPERNICUS [79], CIBIS-II [80] и MERIT-HF [81]

| NNT | Карведилол vs. плацебо | | Бисопролол vs. плацебо | Метопролол vs. плацебо |
|--|--|------------|--|------------------------|
| | US Carvedilol Program | COPERNICUS | CIBIS-II | MERIT-HF |
| NNT для предотвращения 1 случая смерти (любые причины). | 22 | 14 | 19 | 29 |
| NNT для предотвращения 1 случая внезапной смерти. | 49 | Нет данных | 38 | 39 |
| NNT для предотвращения 1 случая госпитализации (любые причины госпитализации). | 19 (только кардиоваскулярные заболевания) | | 18 (39 - только кардиоваскулярные заболевания) | 24 |
| NNT для предотвращения 1 случая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. | 34 | | 18 | 16 |
| NNT для предотвращения 1 случая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. | 40 | | 118 | 72 |

Таблица 11

Результаты применения различных БАБ при ХСН (по данным многоцентровых исследований) (снижение риска смерти/госпитализации vs. плацебо)

| Параметр | бисопролол CIBIS II [82] | метопролол MERIT HF [83] | буциндолол BEST [84] | карведилол COPERNICUS [85] |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|
| Средний класс ХСН (NYHA) | 3,17 | 3,38 | 3,08 | 4,0 |
| Общая смертность | -34% | -34% | ↓ недостоверное | -35% |
| Смертность из-за сердечно-сосудистых причин | -29% | -38% | -12,5% | нет данных |
| Внезапная смертность | -44% | -41% | ↓ недостоверное | нет данных |
| Смертность от ХСН | -36% | -49% | -10,3% | нет данных |
| Госпитализации | -20% | нет данных | ↓ недостоверное | -24% |
| Госпитализации из-за ХСН | -36% | нет данных | -16,7% | -31% |

Увеличение сократимости сердечной мышцы при приеме сердечных гликозидов обусловлено накоплением в клетках ионов кальция. Блокада Na^+/K^+ -АТФазы вызывает увеличение концентрации внутриклеточного натрия, что в свою очередь увеличивает поступление в клетки ионов кальция и уменьшает эффлюкс внутриклеточного калия [92, 93]. Кроме этого, сердечные гликозиды способны уменьшать эффлюкс кальция благодаря воздействию на потенциал-зависимые Ca^{++} каналы [94]. Сравнительно недавние исследования показали, что дигоксин в терапевтической концентрации уменьшает селективность потенциал-зависимых Na^+ каналов сарколеммы, делая их проницаемыми для ионов кальция [95].

Другим важным компонентом терапевтического действия сердечных гликозидов является их влияние на вегетативную нервную систему. Впервые способность дигоксина снижать уровень циркулирующего в крови норадреналина была доказана в 1978 г. [96].

В другом исследовании, *Krum с соавт.* [97], у 26 больных ХСН также продемонстрировали способность дигоксина при длительном приеме (6-8 нед.) снижать уровень циркулирующих в плазме катехоламинов с 552 ± 80 до 339 ± 27 нг/мл. Это же исследование выявило способность дигоксина снижать активность барорецепторов, которым принадлежит существенная роль в патогенезе ХСН. Исследование *VanVeldhuisen с соавт.* [98] показало, что дигоксин достоверно (по сравнению с плацебо) снижает активность норадреналина и ренина в плазме крови больных ХСН.

Таким образом, при применении дигоксина у больных ХСН происходит снижение симпатического тонуса и активация парасимпатической иннервации [99, 100]. Механизмы влияния сердечных гликозидов на тонус вегетативной нервной системы изучены недостаточно. В качестве возможных мишеней для действия этих препаратов называют:

- прямое действие на барорецепторы;
- увеличение сердечного выброса;
- подавление активности $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATФазы}$.

При назначении дигоксина в терапевтических дозах его влияние на электрофизиологические процессы в миокарде складываются из:

- непосредственного влияния на кардиомиоциты (блокада $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATФазы}$) и
- увеличение парасимпатического влияния на сердце.

Дигоксин тормозит активность синоатриального узла и увеличивает максимальное значение диастолического потенциала в ткани предсердий [101]. В целом антиаритмический эффект дигоксина в большей степени объясняется повышением парасимпатического тонуса. Препарат уменьшает проводимость атриовентрикулярного узла и увеличивает его рефрактерность [102]. Эти эффекты дигоксина устраняются атропином и отсутствуют у лиц, перенесших трансплантацию сердца, то есть при отсутствии прямого парасимпатического влияния на миокард.

В токсических дозах аритмогенное действие дигоксина определяется повышением содержания ионов кальция и чрезмерным увеличением парасимпатического тонуса. В частности повышенный уровень кальция, как в систолу, так и в диастолу, может вызвать деполяризацию и дополнительные сокращения [103].

Влияние дигоксина на гемодинамику у больных ХСН можно разделить на немедленное и отсроченное.

Немедленные эффекты дигоксина

Положительные эффекты дигоксина, которые проявляются сразу после его назначения больным, включают:

- увеличение сердечного индекса;
- снижение наполнения левого желудочка;
- снижение общей сосудистой резистентности.

Так, в одном из исследований у 11 пациентов с ХСН на фоне ДКМП [104] ($\text{ФВ} < 35\%$) уменьшение давления заклинивания легочных сосудов (с 13 ± 2 до 9 ± 2 мм), снижение давления в правом предсердии, уменьшение числа сердечных сокращений и увеличение сердечного выброса (с $3,3 \pm 0,1$ до $3,7 \pm 0,3$ л/мин) отмечалось уже через 6 часов после назначения 1 мг дигоксина внутривенно. Также прием дигоксина сопровождался снижением плазменной концентрации норадреналина, ренина и альдостерона.

В другом исследовании у больных ХСН на фоне ИБС [105] (среднее значение ФВ 21%) положительное влияние дигоксина на величину сердечного выброса и давления заклинивания легочной артерии было отмечено у 6 больных из 11. Целый ряд других исследований показал, что положительное влияние дигоксина на гемодинамику у больных ХСН не зависит от этиологии заболевания [106].

Вазодилататоры усиливают положительное действие дигоксина на гемодинамику больных ХСН. Это было доказано в отношении таких препаратов, как каптоприл [107, 108], гидралазин [109], нифедипин [110] и нитропруссид натрия [111]. Совместное назначение дигоксина и добутамина не дает дополнительных преимуществ по сравнению с назначением этих препаратов по отдельности [112].

Долгосрочные эффекты дигоксина

Долгосрочные эффекты дигоксина у больных ХСН были предметом целого ряда контролируемых рандомизированных исследований, первое из которых было проведено в 1977 г. [113].

В начале 80-х годов в 12-недельном исследовании у 30 пациентов с II-III ФК NYHA *Flag с соавт.* [114] показали, что выраженность ортопноэ, одышки в ночные часы и толерантность к физической нагрузке у больных, получавших дигоксин, существенно не отличались от группы, принимавшей плацебо. Однако последующая отмена дигоксина сопровождается значимым снижением величины ФВ у больных ХСН. Полученные результаты вызвали сомнения в том, что дигоксин способен реально влиять на клиническое течение ХСН. Сходное исследование, результаты которого были опубликованы в 1983 г., вновь выявило только лишь положительное влияние дигоксина на величину ФВ [115].

В 1985 г. *Lee с соавторами* [116] провели плацебо-контролируемое исследование у 25 пациентов, целью которого было уточнить влияние дигоксина на течение ХСН. Для этого использовался более широкий круг показателей и симптомов, указывающих на эффективность терапии больных ХСН (ФК ХСН, индекс одышки, наличие хрипов в легких, ЧСС, симптомы правожелудочковой недостаточности, данные рентгенографии легких и т.д.). Оказалось, что на терапию дигоксином лучше отвечали пациенты с более тяжелым течением ХСН, меньшей исходной величиной ФВ и большей дилатацией левых отделов сердца. При этом наиболее важным клиническим предиктором хорошего ответа на лечение дигоксином оказалось наличие третьего тона при аускультации. Последующие плацебо-контролируемые исследования также подтверждали положительное влияние дигоксина на течение ХСН, однако эти наблюдения опирались на небольшое число больных (20 больных) [117] или были непродолжительными (3 нед.) [118].

В конце 80-х годов Captopril Digoxin Multicenter Research Group проводит первое крупное многоцентровое исследование дигоксина (в сравнении с каптоприлом и плацебо). В этом исследовании участвуют 300 больных с величиной $\text{ФВ} < 40\%$. 85% больных имеют I-II ФК ХСН [119]. В ходе исследования у пациентов, принимавших дигоксин, величина ФВ значимо увеличилась на 4,1% (по сравнению с 1,3% у больных, получавших плацебо; $p < 0,05$). У получавших дигоксин было зарегистрировано 8 госпитализаций, связанных с

декомпенсацией ХСН, в то время как в группе плацебо госпитализации отмечались в 2 раза чаще (19 случаев).

Другое крупное исследование конца 80-х годов у 204 пациентов [120] проводилось у больных со стенокардией, кроме того, около 1/3 больных относились к I ФК NYHA, что затрудняет интерпретацию результатов. Напротив, следующее по времени крупное (230 пациентов) исследование [121] вновь зафиксировало положительное влияние дигоксина на сердечный выброс в сравнении с плацебо.

Эффект отмены дигоксина у больных со стабильным течением ХСН (II-III ФК NYHA; $ФВ \leq 35\%$) стал предметом изучения двух крупных двойных слепых исследований в начале 90-х годов: Prospective Randomized Study Of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin (PROVED) [122] и Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme (RADIANCE) [123].

В обоих исследованиях все больные первоначально получали дигоксин для достижения целевой концентрации в крови на уровне 0,9-2,0 нг/мл. После отмены дигоксина у 40% больных было отмечено ухудшение течения ХСН (увеличение потребности в диуретиках, госпитализации и т.п.). Кроме того, пациенты, у которых дигоксин был отменен, имели меньшее значение $ФВ$ и большую массу тела, по сравнению с больными, продолжавшими получать дигоксин [124]. В исследовании RADIANCE больные также получали ингибиторы АПФ. Но и при этом, у пациентов, продолжавших принимать дигоксин, не наблюдалось ухудшения симптомов ХСН, отмечавшегося у больных, принимавших плацебо [125].

Таким образом, к началу 90-х годов результаты крупных многоцентровых исследований подтвердили положительное влияние дигоксина на течение ХСН II-IV ФК NYHA. Другой важный аспект длительного применения дигоксина при ХСН – влияние препарата на продолжительность жизни – стал объектом исследования Digitalis Investigators Group (DIG). В исследовании было включено более 6500 пациентов с умеренно-тяжелой ХСН и документированным снижением $ФВ$ менее 45%. При этом большинство из пациентов ранее не принимало дигоксин. Средняя продолжительность исследования составила 37 мес., на протяжении которых у больных, принимавших дигоксин или плацебо, не было выявлено различий в смертности от всех кардиоваскулярных причин. У больных получавших дигоксин, имелась лишь тенденция к снижению риска смерти от прогрессирования ХСН – снижение относительного риска 0,88 [0,95% CI, 0,77-1,01]. Наиболее демонстративно исследуемые группы отличались по риску госпитализаций, связанных с ХСН. В группе, принимавшей дигоксин, снижение относительного риска составило 0,71 [0,95% CI, 0,66-0,79]. Как и в предшествующих исследованиях, преимущества терапии дигоксином были наиболее заметны у лиц с тяжелым течением ХСН и величиной $ФВ < 25\%$ [126].

Выводы

Несмотря на появление более новых и более эффективных лекарственных средств дигоксин сохраняет свое место в комплексной терапии ХСН. В ходе крупных рандомизированных исследований была доказана способность препарата положительно влиять на клинические проявления заболевания и качество жизни больных ХСН. У лиц с тяжелым течением ХСН и более низкой величиной $ФВ$ эти преимущества дигоксина более выражены. Влияние дигоксина не зависит от этиологии ХСН, сопутствующей терапии (в частности ингибиторами АПФ) и проявляется одинаково как у больных с нарушениями ритма, так и при синусовом ритме. Дигоксин не увеличивает продолжительность жизни больных ХСН, но способен снижать риск госпитализаций.

На сегодняшний день применение дигоксина при ХСН поддерживается как американскими, так и европейскими рекомендациями по клинической практике терапии ХСН (см. табл. 2).

Диуретики

Наиболее часто для терапии ХСН используются петлевые диуретики (фуросемид). Биодоступность фуросемида при приеме внутрь составляет приблизительно 50%, но эта величина может изменяться у разных пациентов в широких пределах [127], что может оказать существенное влияние на выбор эффективной дозы. В среднем доза фуросемида при назначении внутрь должна быть в 2 раза выше дозы для внутривенного введения. Вместе с тем, отек слизистой оболочки кишечника и снижение скорости кровотока могут существенно повлиять как на абсорбцию препарата, так и на его поступление в почки [128, 129]. Биодоступность фуросемида также существенно изменяется после того, как отек слизистых оболочек устранен [130]. Поэтому доза фуросемида у больных ХСН должна регулироваться в зависимости от диуреза пациента.

Буметанид и торсемид обладают лучшей биодоступностью и имеют более предсказуемые отношения между дозами для приема внутрь и для внутривенного введения.

Больные с выраженной ХСН становятся менее восприимчивыми к приему петлевых диуретиков внутрь вследствие уменьшения почечного кровотока и высокой концентрации ангиотензина II и альдостерона в крови [131]. Эффективность этих препаратов также снижается при их длительном использовании, что наблюдается примерно у 20-30% больных ХСН [132]. Развитию резистентности к действию диуретиков также способствует диета с высоким содержанием натрия и прием НПВС.

В целом ряде исследований было показано, что однократное болюсное введение фуросемида вызывает слабое и кратковременное диуретическое действие, благодаря тому, что экскреция препарата, первоначаль-

чально высокая, быстро снижается. Длительная инфузия или последовательное назначение нескольких доз обладает лучшим диуретическим действием [133, 134]. Так, введение фуросемида со скоростью 20–40 мг/час обеспечивает более выраженное диуретическое действие, чем однократное введение такой же дозы.

Положение больного может также влиять на эффект петлевых диуретиков. Так, доставка препарата к почкам увеличивается, когда пациент лежит на спине. Исследования показали, что при этом обусловленный мочегонными препаратами диурез может удваиваться [135].

Некоторые авторы считают, что при использовании фуросемида в суточных дозах более 240 мг лучшей альтернативой дальнейшему увеличению доз фуросемида является присоединение тиазидных диуретиков. К сожалению, эти препараты доступны только для приема внутрь. При комбинированном лечении прием тиазидов внутрь должен на 30–60 минут предшествовать инъекции фуросемида [136].

Выводы

Петлевые диуретики необходимы во всех случаях ХСН с задержкой жидкости. При этом препаратами первого ряда являются петлевые диуретики в виде монотерапии, а при недостаточной эффективности — в комбинации с тиазидными препаратами. К сожалению, в последние годы не проводилось крупных исследований, опираясь на данные которых можно было бы оптимизировать применение этих средств у больных ХСН. Тем не менее, применение препаратов этой группы поддерживается всеми современными руководствами по терапии ХСН (см. табл. 2).

Калийсберегающие диуретики

Наряду с катехоламинами и ренином одно из центральных мест в патогенезе ХСН отводится альдостерону [137], который отвечает за задержку натрия и потери калия, происходящие, в первую очередь, при активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Рассматривая альдостерон как конечное звено этой системы, следует ожидать, что применение ингибиторов АПФ позволяет «выключить» этот гормон из патогенеза ХСН. Однако последние исследования указывают на то, что синтез альдостерона в надпочечниках, сердце и сосудах [138] может протекать независимо от ангиотензина-II [139]. Таким образом, применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина или обоих этих средств вместе не предотвращает синтез альдостерона. В англоязычной литературе этот феномен получил название «ускользание альдостерона» [140]. Ускользание альдостерона было доказано в ходе такого крупного многоцентрового исследования, как Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Study (RESOLVD) [141]. В этом исследовании назначение больным ингибиторов АПФ

(эналаприл 10 мг дважды в день), блокаторов рецепторов ангиотензина (кандесартан 8 мг в день) или их комбинации не привело к снижению уровня концентрации альдостерона в крови. Следовательно, стандартная терапия ХСН (ингибиторы АПФ, БАБ, натрийуретики, дигоксин) не в состоянии блокировать синтез альдостерона и связанные с этим нежелательные последствия:

- увеличение синтеза коллагена фибробластами;
- увеличение сродства рецепторов ангиотензина-I к ангиотензину;
- гипертрофия кардиомиоцитов;
- увеличение активности ангиотензинконвертирующего фактора;
- увеличение продукции свободных радикалов;
- снижение синтеза NO;
- увеличение синтеза эндотелина-1.

Единственным крупным рандомизированным исследованием антагонистов альдостерона на сегодняшний день является Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), выполненное в конце 90-х годов [142]. В это исследование было включено более 1600 больных ХСН III-IV ФК NYHA, которые в течение 6-месяцев, предшествующих включению в исследование, получали стандартную терапию, включая ингибиторы АПФ, петлевые диуретики, дигоксин и БАБ. В ходе исследования помимо стандартной терапии больные принимали спиронолактон (25 мг/сут) или плацебо. В случае развития гиперкалиемии (калий $\geq 5,5$ ммоль/л) больным следовало перевести на прием спиронолактона по 25 мг через день (это было сделано примерно у 1/6 пациентов). Если в течение 8 нед. наблюдения случаев гиперкалиемии зафиксировано не было, дозу спиронолактона увеличивали до 50 мг/сут. Увеличить дозу препарата до 50 мг удалось примерно у 1/6 больных.

В ходе исследования было выявлено небольшое, но значимое влияние спиронолактона на уровень калия в крови (4,57 ммоль/л при приеме препарата, по сравнению с 4,34 при приеме плацебо). Исследование продемонстрировало снижение смертности у больных, получавших спиронолактон, на 30%. Анализ в подгруппах показал, что эффект спиронолактона не зависит от возраста больных, их пола, приема сопутствующих препаратов, этиологии ХСН, уровня креатинина или калия крови. Применение спиронолактона также статистически значимо улучшало ФК ХСН и на 35% снижало частоту госпитализаций, связанных с ХСН. Наиболее важными нежелательными эффектами спиронолактона оказались гинекомастия и боли в груди у мужчин. В то же время у больных, получавших препарат, не было зарегистрировано ни одного случая выраженной ($\geq 6,0$ ммоль/л) гиперкалиемии.

Выводы

Прием спиронолактона положительно влияет на продолжительность жизни и ФК больных с III-IV

ХСН, независимо от возраста, этиологии ХСН и приема сопутствующих препаратов. Применение спиронолактона у больных ХСН поддерживается как американскими, так и европейскими рекомендациями по клинической практике терапии ХСН (см. табл. 2).

Инотропные препараты негликозидной природы

Исторически препараты с положительным инотропным действием (дигиталис) были первыми средствами для терапии ХСН. Однако в последние десятилетия патогенез ХСН все чаще стал рассматриваться с позиций избыточной активации нейрогормональных систем [143], поэтому в центре внимания исследователей и клиницистов оказались препараты, блокирующие нейрогормональные влияния. В то же время, препаратам с положительным инотропным действием чаще всего отводится роль дополнительных средств, применяемых при неэффективности стандартной терапии ХСН [144].

Из числа симпатомиметиков в клинической практике наиболее часто применяются добутамин, допамин, норадреналин и адреналин [145]. Эти препараты предназначены только для парентерального введения. Они обладают выраженным проаритмическим действием [146], и не уменьшают уровень симпатических влияний на миокард [147], что ограничивает их применение у больных с ХСН.

На сегодняшний день считается, что внутривенные инъекции добутамина и допамина показаны:

- больным с терминальной сердечной недостаточностью (в ожидании трансплантации сердца);
- больным с острой сердечной недостаточностью, осложняющей течение инфаркта миокарда;
- после хирургических вмешательств на сердце;

- при низком сердечном выбросе на фоне инфарктов правого желудочка;
- при кардиогенном шоке;
- и при терапии тяжелой декомпенсации ХСН [148].

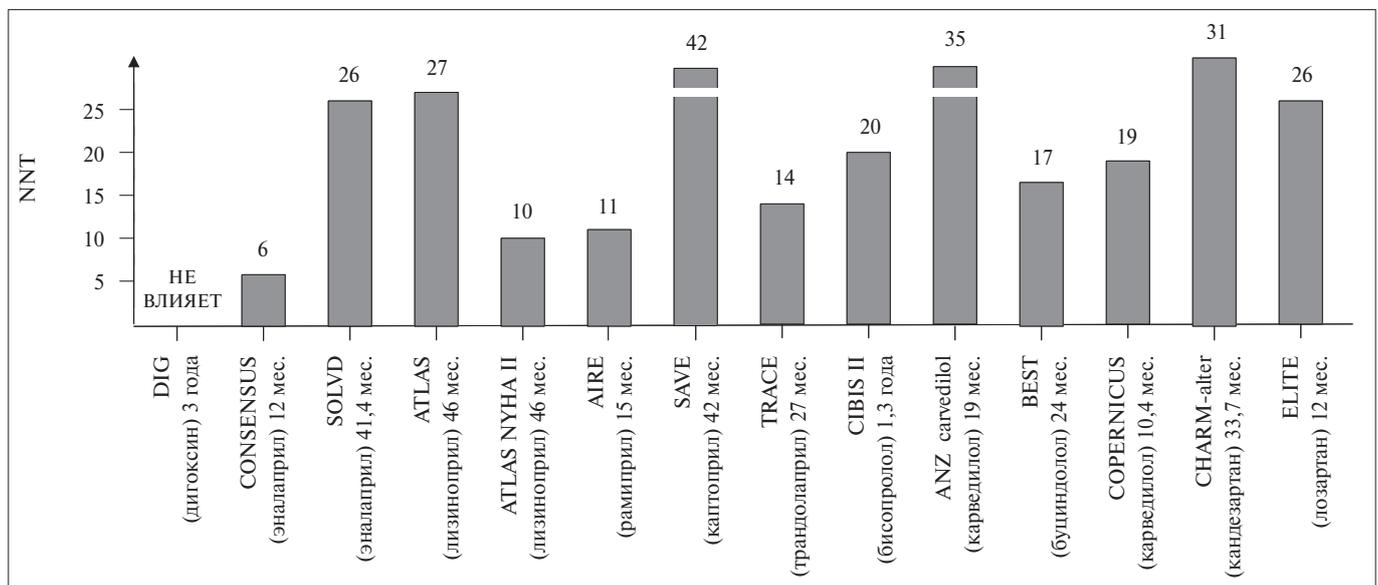
Наиболее важной точкой приложения препаратов с положительным инотропным действием является кратковременная терапия декомпенсации ХСН [149, 150]. При этом оптимальная доза препаратов подбирается с учетом данных катетеризации правых отделов сердца. Добутамина для терапии декомпенсации ХСН можно назначать не только внутривенно, но и в виде подкожных инъекций. Инфузии добутамина часто применяются у больных с рефрактерным течением ХСН, в том числе и у амбулаторных пациентов. Целый ряд исследований продемонстрировал, что инъекции добутамина снижают смертность больных ХСН [151, 152, 153].

Длительная постоянная инфузия добутамина применяется у больных с рефрактерным течением ХСН в ожидании трансплантации сердца. Однако при инфузии продолжительностью более 72 часов наступает толерантность к действию препарата, которая объясняется развитием *down*-регуляции β -адренорецепторов [154]. Длительная внутривенная инфузия сопровождается уменьшением выраженности симптомов ХСН, увеличением толерантности к физической нагрузке, увеличением ФВ и улучшением качества жизни больных. Добутамина также снижает риск внезапной смерти больных [155, 156].

С другой стороны, данные рандомизированных исследований показывают, что назначение больным с рефрактерным течением ХСН нитропруссид натрия представляется более эффективным и безопасным, чем инъекции добутамина. В частности, нитропруссид натрия в большей степени уменьшает симптомы ХСН и снижает смертность больных [157].

Рисунок 3

**Исследования различных лекарственных средств, применяемых для терапии ХСН.
Число больных, которых нужно пролечить (NNT) для того, чтобы избежать 1 случая смерти больного**



Проводящиеся и планируемые исследования по лечению ХСН [166]

| Вид ХСН | Название исследования | Сравниваемые препараты |
|-------------------------------|-----------------------------------|--|
| ХСН со сниженной величиной ФВ | Антагонисты нейромедиаторов: | |
| | ENABLE | Босентан vs плацебо |
| | ECHOS | Ноломирол vs плацебо |
| | OVERTURE | Эналаприл vs омапатрилат |
| | SENIORS | Небиволол vs плацебо (у больных старше 70 лет) |
| | CIBIS III | Эналаприл и бисопролол при разных режимах назначения |
| | Препараты с инотропным действием: | |
| | ESSENTIAL | Эноксимон vs плацебо |
| | REVIVE | Плацебо vs левосимендан |
| | Метаболические агенты: | |
| Ranolazine | Ранолазин vs плацебо | |
| ХСН на фоне нормальной ФВ | Антагонисты нейромедиаторов: | |
| | I-PRESERVE | Плацебо vs ирбесартан |
| | PEP-CHF | Плацебо vs периндоприл |
| | SENIORS | Плацебо vs небиволол |

Вопрос о том, какой из ингибиторов АПФ является более оптимальным для терапии ХСН на сегодняшний день, остается открытым. Дело в том, что крупных сравнительных исследований различных препаратов у больных ХСН не проводилось.

С точки зрения клинической фармакологии, наличия широкого диапазона возможных дозировок (от 2,5 до 20 мг/сут.) и большого числа проведенных исследований у больных с любым функциональным классом ХСН наиболее перспективным представляется назначение эналаприла. Как показали результаты российской части исследования IMPROVEMENT HF, при применении эналаприла целевая доза достигается у 66% больных (более высокий показатель только у периндоприла – препарата, который имеется только в двух дозировках – 2 и 4 мг/сут.). Кроме того, эналаприл доступен в виде качественных генерических препаратов европейского производства (например, эднит, Гедеон Рихтер А.О., и др. препараты), что позволяет снизить стоимость лечения.

Следует сказать, что из всех препаратов, применяемых для терапии ХСН, именно эналаприл обладает наиболее выраженным влиянием на выживаемость больных (см. рис. 3). Кроме того, это единственный препарат, у которого известны результаты более чем 10-летнего лечения больных ХСН [167]. В частности, оказалось, что при длительном (12 лет) применении эналаприла у больных с исходным II-III ФК NYHA среднее число дополнительных лет жизни составляет 0,86 года, а у больных с I-II ФК NYHA – 2,5 года.

Выводы

Применение препаратов с положительным инотропным эффектом в настоящее время ограничено случаями рефрактерного течения ХСН и тяжелыми декомпенсациями ХСН. Необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы доказать возможные преимущества препаратов этой группы по сравнению с вазодилататорами.

Перспективы терапии ХСН

В 2000 г. на этапе II-III фазы клинических исследований находилось 17 новых препаратов, предназначенных для терапии ХСН [158]. Кроме того, продолжают проводиться постмаркетинговые исследования целого ряда лекарственных средств для терапии ХСН (см. таблицу 12). К числу наиболее перспективных препаратов будущего следует отнести:

- новые БАБ III поколения, обладающие свойствами периферических вазодилататоров;
- селективные ингибиторы фосфодиэстеразы;
- антагонисты рецепторов антидиуретического гормона [159];
- антагонисты рецепторов аденозина-1 [160];
- антагонисты альдостерона нового поколения [161];
- препараты, влияющие на систему натрийуретического пептида [162, 163, 164];
- ингибиторы вазопептидаз (омапатрилат и т.д.) [165].

ЛИТЕРАТУРА

1. National Heart, Lung and Blood Institute. Data Fact Sheet; Congestive Heart Failure in the United States: A New Epidemic. Public Health Service HIF/NHLBI. September 1996; p 6.
2. Davis R C, Hobbs FDR, Lip G Y H. ABC of heart failure: History and epidemiology. *BMJ* 2000. Vol. 320. # 1; p. 29-43.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology; W. J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen). *European Heart Journal* (2001) 22. 1527-1560.
4. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
5. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult, op. cit.
6. Marcus FI, Opie LH, editors. *Drugs for the heart Philadelphia*: WB Saunders; 1994.
7. Cochrane Library - <http://www.update-software.com>
8. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, 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. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
9. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-28.
10. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-76.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
13. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
14. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20: П6-9.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
16. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
17. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
19. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, 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;349:747-52.
20. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, 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;355:1582-7.
21. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
22. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
23. The β -Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the β -blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
24. Pitt B, Zaimad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
25. COPERNICUS Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial. Background and principal results slide kit. December 2000. F. Hoffmann-La Roche Ltd publication.
26. Marcus D, Flather, Salim Yusuf, Lars Kober, Marc Pfeffer, Alistair Hall, Gordon Murray, Christian Torp-Pedersen, Stephen Ball, Janice Pogue, Lemuel Move, Eugene Braunwald, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *THE LANCET* • Vol 355 • May 6, 2000: 1575-81.
27. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
28. Swedberg IC, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-9.
29. Marcus D, Flather et al. op. cit., p. 1577.
30. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36-39.
31. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology; W. J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen). *European Heart Journal* (2001) 22. 1527-1560.
32. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin-II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
33. Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR, Donckier J, Galanti L, Melin J, et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994;73:488-93.
34. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
35. McKelvie RS, Yusuf SPD, Avezum A, Burns RJ, Probstfeld J, et al. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100:1056-64.
36. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, 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;355:1582-7.
37. Cohn JN, Tognoni G, for The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;345:1667-75.
38. Yusuf S, Pfeffer MA, 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; 362: 777-81.
39. Granger CP, McMurray JVV, 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; 362: 772-776.
40. McMurray JVV, Ostergren J, Swedberg K et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
41. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. op. cit.
42. Granger CP, McMurray JVV, Yusuf S et al. op. cit.
43. McMurray JVV, Ostergren J, Swedberg K et al. op. cit.
44. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003 362: 759-66.
45. Metra M., Nodari S., D'Aloia D. et al. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J*. 2000; Vol. 139, # 3; p 511-521.
46. Bristow M.R. β -adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;101:558-569.
47. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975;37:1022-1036.
48. Johnson LL, Cubbon J, Escala E, Sciacca R, Ramanathan KB, Berger H, Jones RH. Hemodynamic effects of labetalol in patients with combined hypertension and left ventricular failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12:350-356.
49. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, Essop R, Skoularigis J, Middlemost S, Rothlisberger C, Skudicky D, Sarcli P. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardio-myopathy. *J Am Coll Cardiol*.1993;21:1094-1100.
50. Talwar KK, Bhargava B, Upasani PT, Venna S, Kamalakar T, Chopra P. Hemodynamic predictors of early intolerance and long-term effects of propranolol in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996;2:273-277.
51. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:794-798.
52. Newton GE and Parker JD. Acute effects of β_1 -selective and nonselective β -adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 353-358.

53. *Bristow MR.* Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80:26L-40L.
54. *Bristow M.R.* β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2000;101:558-569.
55. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92:212-218.
56. The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Investigators. Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study. *Circulation* 2000; 101: 378-84.
57. *Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernsleiu JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinlial V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJT Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH,* for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial. *Circulation.* 1996;94:2793-2799.
58. *Waagstein F, Bristow MR, Swedberg IC, Camerini F, Fowler MB, Johnson M, Silver MA, Gilbert EM, Hjalmarson E.* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated ardiomyopathy. *Lancet.* 1993;342: 1441-1446.
59. *Lechat P, Packer M, Chalon S. et al.* Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998;98: 1184-1191.
60. *Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR.* Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation.* 1996;94:2817-2825,
61. *Kukin ML, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C., Ocampo ON, Eng C.* Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation.* 1999;99:2645-2651.
62. *Jalilian DG, Prescott RJ, Jackson FS, et al.* Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;1: 1142-47.
63. *Bristow M.R.* β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2000; 101:558-569.
64. *Meira M, Nodari S, Dei Cas L.* β -Blockade in Heart Failure: Selective Versus Nonselective Agents. *Cardiovascular Drugs* 2001; Vol. 1. #1:3-14.
65. *Lechat P, Packer M, Chalon S. et al.* Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998;98: 1184-1191.
66. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet,* 1999;353:2001-2006.
67. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
68. *Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al.* for the 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;106:2194-2199
69. *Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
70. *Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Johnson M, Silver MA, Gilbert EM, Hjalmarson E.,* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated ardiomyopathy. *Lancet.* 1993;342: 1441-1446.
71. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet.* 1997; 349: 375-380.
72. *Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gibert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstem JD, Young ST, Holcslaw TL, Lukas AM.* for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation.* 1996;94:2800 -2806.
73. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure; the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1994; 90:1765-1773.
74. CIBIS-II Investigators and Committees, op. cit.
75. *Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Naranara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N,* Carvedilol produces doserelated improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;94:2807-2816.
76. *Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al.* for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group, op. cit.
77. MERIT-HF Study Group, op. cit.
78. *Cohn JN, Fowler MB, Bristow MB, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, Krueger SK, LcJemtel TH, Narahara KA, Packer M, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA.* for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. *J Card Fail.* 1997;3: 173-179.
79. *Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al.* for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group, op. cit.
80. CIBIS-II Investigators and Committees, op. cit.
81. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chrome heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353.2001-2006.
82. CIBIS-II Investigators and Committees, op. cit.
83. MERIT-HF Study Group, op. cit.
84. The BEST Steering Committee. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995;75:1220-1223.
85. *Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al.* for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group, op. cit.
86. *Lechat P, et al.* op. cit.
87. *Withering W.* An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. In: WilliusFA, KeysTE, editors. New York: Dover Publications Inc.; 1941. p. 231-52.
88. *Withering W.* Op. cit. p. 232.
89. *Kelly RA, Smith TW.* Pharmacological treatment of heart failure. Goodman and Oilman's the pharmacological basis of therapeutics New York: McGraw-Hill; 1996. p. 809-38.
90. *Hauptman PJ, Kelly RA:* Digitalis. *Circulation* 99:1265-1270, 1999.
91. *Shull GE, Greeb J, Lingrel JB.* Molecular cloning of three distinct forms of the Na⁺, K⁺ ATPase α -subunit from rat brain. *Biochemistry* 1986;25:8125-9.
92. *Smith TW.* Digitalis, Mechanisms of action and clinical uses. *N Engl J Med* 1988;318:358-65.
93. *Marban E, Tsien RW.* Enhancement of cardiac calcium current during digitalis inotropy. Positive feedback regulation by intracellular calcium. *J Physiol* 1982;329:589-614.
94. *Kim D, Cragoe EJ, Smith TW.* Relations among sodium pump inhibition, Na-Ca and Na-H exchange activation, and Ca-H interaction in cultured chick heart cells. *Circ Res* 1987;60:185-93.
95. *Santana LF, Gomez AM, Lcdrcer W.* Ca²⁺ flux through promiscuous cardiac Na⁺ channels; slip-mode conductance. *Science* 1998;279:1027-33.
96. *Alicandri C, Fariello R, Boni E. et al.* Captopril versus digoxin in mild to moderate chronic heart failure. A crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9:361-7.
97. *Krum H, Bigger JT, Goldsmith RL, Packer M.* Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:289-94.
98. *VanVeldhuisen DJ, dcGriff PA, Remme WJ, Lie KI.* Value of digoxin in heart failure and sinus rhythm, new features of an old drug? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:813-9.
99. *Gheorghiad M, Ferguson D.* Digoxin. A neurohonnonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991;84:2181-6.
100. *Newton GE, Tong JH, Schofield AM, Baines AD, Floras JS, Parker JD.* Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996-.28:155-61.
101. *Friedman P.* Therapeutic and toxic electrophysiologic effects of cardiac glycosides. Digitalis Glycosides Orlando. FL: Grune and Stratum; 1985. p. 29.
102. *Carlton RA, Miller PH, Greetinging JS.* Effects of ouabain, atropine, and ouabain and atropine on A-V nodal conduction in man. *Circ Res* 1967;20:283-8.
103. *Hauptman PJ, Kelly RA.* Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265-70.
104. *Ribner B, Plucinski DA, Hsieh AM. et al.* Acute effects of digoxin on total systemic vascular resistance in congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. A hemodynamic-hormonal study. *Am J Cardiol* 1985;56:896-904.
105. *Gheorghiad M, St Clair J, St Clair C, Beller GA.* Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:849-57.
106. *Conn K, Sellaer A, Kersh ES. et al.* Variability of hemodynamic response to acute digitalization in chronic cardiac failure due to cardiomyopathy and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1975;31:461.
107. *Gheorghiad M, Hall V, Lakier J, Goldstein S.* Comparative hemodynamic and neurohumoral effects of intravenous captopril and digoxin and their combination patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:134-42.
108. *Cantelli I, Vitolo A, Lombardi G. et al.* Combined hemodynamic effects of digoxin and captopril in patients with congestive heart failure. *Curr Ther Res* 1984;36:323-7.
109. *Ribner HS, Zucker MJ, Sisor C. et al.* Vasodilators as first line therapy for congestive heart failure. A comparative hemodynamic study of hydralazine, digoxin, and their combination. *Am Heart J* 1983;106:308-15.
110. *Cantelli I, Pavesi PC, Rarchi C. et al.* Acute hemodynamic effects of combined therapy with digoxin and nifedipine patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1983;106:308-15.
111. *Raabe DS.* Combination therapy with digoxin and nitroglycerin in heart failure complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979;43:990-4.
112. *Bonelli J, Jancuska M.* Comparison of digoxin and dobutamine in patients with severe dilatative cardiomyopathy. *Inl Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:120-5.
113. *Dobbs SN, Knyon WI, Dobbs RJ.* Maintenance digoxin after an episode of heart failure. Placebo controlled trial outpatients. *Br Heart J* 1977;1:749-52.
114. *Fleg L, Gottlieb SH, Lakalla EG.* Is digoxin really important in compensated heart failure? *Am J Med* 1982;73:244-50.
115. *Taggart AJ, Johnson GD, McDevitt DG.* Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *Cardiovasc Pharm* 1983;5:229-34.
116. *Lee DCS, Johnson RA, Bingham JB. et al.* Heart failure in outpatients. A randomized trial of digoxin versus placebo, *Engl J Med* 1988;306:699-705.

117. Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;61:371-5.
118. Haerer W, Bauer U, Hetzel M, Fehske J. Long-term effects of digoxin and diuretics in congestive heart failure. Results of a placebo-controlled randomized double-blind study. *Circulation* 1988;78(Suppl 1):S53.
119. Captopril Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539-44.
120. German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988;1:489-93.
121. DiBianco R, Shabetai R, Kosluk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in their treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989;320:677-83.
122. Uretsky BF, Young JB, Shahid J, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. Results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-62.
123. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
124. Uretsky BF op. cit.
125. Packer M, Gheorghide M, Young JB op. cit.
126. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *Engl J Med* 1997;336:525-33.
127. Rose B. Treatment of refractory edema. *Up To Date CD ROM*. 2000;8:1-4.
128. Vasko M, Cartwright D, Knochel J, et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ai Intern Med*. 1985;102:314-318.
129. Brater D, Seiwel R, Anderson S, et al. Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. *Kidney Int* 1984;22:171-176.
130. Brater D, Seiwel R, Anderson S, op. cit.
131. Rose B. op. cit.
132. Ellison D. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:623-643.
133. Rose B. op. cit.
134. Rudy D, Voelker J, Greene P, et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Aim Intern Med*. 1991;115:360-366.
135. Ring-Larsen H, Henriksen J, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure effect of posture. *BrMedJ*. 1986;292:1351-1353.
136. Oster J, Epstein M, Smoller S. Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med*. 1983;99:405-406.
137. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
138. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon 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; 99:2694-701.
139. Rajagopalan S, Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. *Curr Hypertension Repts* 2001;3:240-8.
140. 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;9:145-9.
141. McKelvie RS, 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;100:1056-64.
142. Pitt B, Zaimad F, Reunite W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
143. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рациональной терапии сердечной недостаточности. М., 2001.
144. Lowes B. D., Simon M. A., Tsvetkova T. O., Bristow M. R. Inotropes in the Beta-Blocker Era. *Clin. Cardiol*, 2000 Vol. 23 (Suppl. III), III-1-1-III-16.
145. Lowes B. D., op. cit.
146. Pickworth KK. Long-term dobutamine therapy for refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacokinet* 1992;11:618-24.
147. Collucci WS, Dennis AR, Lehterman GF, et al. Intra coronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure, dose-response relationships, correlation with circulating catecholamines and effect of phosphodiesterase inhibitors. *J Clin In est* 1988;81:1103-10.
148. In: Marcus FL, Opie LH. editors. *Drugs for the heart Philadelphia: WB Saunders: 1994. p. 83-103.*
149. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, et al. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980;100:62-3.
150. Adamopolus S, Plepoli M, Olang F, et al. Effects of pulsed B-stimulant therapy on B-adrenoreceptors and chronotropic responsiveness in chronic heart failure. *Lancet* 1995;345:344-9.
151. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. [abstract] *Circ* 1986;74(Suppl 2):138.
152. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circ* 1987;75(Suppl 4):55-63.
153. Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1988;12:559-69.
154. Unverferth DV, Branfor M, Kates RE, et al. Tolerance to dobutamine after a 72-hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262-6.
155. Applefeld M, Newman KW, Grove WR, et al. Intermittent continuous outpatient dobutamine infusion in the management of congestive heart failure *Am J Cardiol* 1983;51:455-8
156. Pickworth KK. Long-term dobutamine therapy for refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacokinet* 1992; 11:618-24.
157. Capomolla S, Febo O, Opasich C, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3:601-10.
158. PhRMA. 2000.
159. Tahara A, Tomura Y, Wada K, Kusayama T, Tsukada J, Ishii N, et al. Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced protein synthesis in neonatal rat cardiomyocyte. *Cardiovasc Res* 1998;38:198-205.
160. Gottlieb S. Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure. *Drugs* 2001;61:1387-93.
161. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* 2000;57: 1408-11.
162. Collucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.
163. Chen HH, Grantham JA, Schirger JA, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett Jr. JC. Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1706-12.
164. Chen HH, Lainchbury JG, Harty GJ, Burnett Jr. JC. Maximizing the natriuretic peptide system in experimental heart failure: subcutaneous BNP and acute vasopeptidase inhibition. *Circulation* 2002;105:999-1003.
165. Cataliotti A, Boerrigter G, Chen HH, Jougasaki M, Costello LC, Tsuruda T, et al. Differential actions of vasopeptidase inhibition versus ACE inhibition upon diuretic therapy in experimental CHF. *Circulation* 2002;105:639-44.
166. McMurray J, Pfeffer AM. New Therapeutic Options in Congestive Heart Failure: Part I. *Circulation* 2002;105:2099-2106.)
167. Jong P et al. *The Lancet* 2003; 361:1843-48.