

Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с помощью отечественного β -адреноблокатора проксодолола

Ж.М. Сизова, Т.Е. Морозова

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии факультета
послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова*

С изменением взглядов на патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) изменилась и фармакотерапевтическая тактика заболевания. Развитие молекулярной медицины и биологии позволяет нам совершенствовать фармакотерапию этого тяжелого заболевания, создавая препараты с принципиально новыми механизмами действия. Большинство из вновь созданных препаратов реализуют свои эффекты на молекулярном уровне. Если раньше основным арсеналом кардиологов в лечении ХСН были диуретические лекарственные средствами сердечные гликозиды, а впоследствии периферические вазодилататоры (ПВ), то сегодня основное место отводится модуляторам гормональных и иммунных систем (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты эндотелиновых рецепторов и др.) [1-3,11].

Изменение представлений о патогенезе ХСН привело к пересмотру возможностей использования β -адреноблокаторов при данной патологии. И если недавно β -адреноблокаторы были противопоказаны при ХСН, то в настоящее время доказано, что применение β -адреноблокаторов приводит к обратному развитию дилатации левого желудочка или, по меньшей мере, замедляет ее развитие [4, 6, 7].

Высказано множество предположений относительно механизма действия β -адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка у больных ХСН. Возможные механизмы влияния β -адреноблокаторов при ХСН включают снижение сердечной активности, улучшение контрактильного синхронизма, профилактику токсического действия катехоламинов на миоциты (апоптоз), увеличение миокардиального пула катехоламинов, регуляцию функции β -адренорецепторов, уменьшение центрального симпатического выхода, вмешательство в несимпатические гуморальные, пара- и аутокринные механизмы стимуляции, улучшение миокардиальной

биоэнергетики. Благодаря отрицательным ино- и хронотропному действию β -адреноблокаторов снижается потребление миокардом кислорода, что на фоне усиления коронарного кровотока приводит к улучшению перфузии миокарда, способствуя при этом выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации [4, 5].

Несмотря на то, что механизм действия β -адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка остается не до конца изученным, доказана их эффективность у больных ХСН при длительном применении [9]. Способность β -адреноблокаторов воздействовать на миоциты и процессы интерстициального роста, вероятно, является ключевым фактором в их способности ингибировать процессы ремоделирования.

Официально, с учетом знаний «доказательной медицины», к применению у больных ХСН допущены следующие β -адреноблокаторы: метопролол, карведилол, бисопролол, небиволол.

К настоящему времени завершено более 30 контролируемых исследований, включивших более 15 000 больных ХСН, которые показали способность β -адреноблокаторов снижать смертность и частоту госпитализаций. Однако нужно отметить, что в большинстве случаев β -адреноблокаторы применялись дополнительно к ИАПФ.

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследованиях CIBIS II с бисопрололом (более 2600 больных ХСН, снижение риска смерти на 34%), MERIT-HF с метопрололом замедленного высвобождения (около 4000 больных ХСН, снижение риска смерти 34%) и COPERNICUS с карведилолом (более 2200 больных ХСН, снижение риска смерти 35%) [8,10].

Результаты этих исследований были положены в основу разработки Национальных рекомендаций по оптимизации фармакотерапии больных ХСН, согласно которым β -адреноблокаторы наряду с ИАПФ являются основными средствами лечения больных ХСН [3].

Однако известно, что периферическая вазоконстрикция приводит к прогрессированию ХСН, что способствовало созданию β -адреноблокаторов с α -1-адреноблокирующим действием, исключая участие симпатической нервной системы в процессе вазоконстрикции [3, 5].

Одним из таких препаратов, сочетающим свойства неселективного β -адреноблокатора и α -1-адреноблокатора, является проксодолол производства ГУП ЦХЛС — ВНИХФИ, Россия.

Кроме того, проксодолол обладает вазодилатирующими свойствами, ослабляет влияние эндогенных симпатических влияний на β -адренорецепторы сердца и α -адренорецепторы сосудов; замедляет частоту сердечных сокращений, обладает мембраностабилизирующим действием.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность, переносимость и безопасность проксодолола при лечении больных ХСН II-III ФК (НУНА) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 40\%$.

Материал и методы

В исследование включались стационарные и амбулаторные больные ХСН II-III ФК с ФВ $\leq 40\%$ обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, находившиеся на подобранной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и/или сердечными гликозидами, и при необходимости нитропрепаратами. ФВ ЛЖ определялась не позже 6 месяцев до включения в исследование на основании одного из методов: двумерной ЭХО—КГ, радионуклидной вентрикулографии или коронаро-вентрикулографии.

Характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, терапия проксодололом/плацебо была начата 30 больным ХСН в возрасте от 41 до 76 лет (средний возраст $62 \pm 6,8$ лет, мужчин — 23 (76,7%), женщин — 7 (23,3%)). Все больные страдали ХСН II-III ФК (НУНА) с ФВ левого желудочка от 25 до 40% (средняя ФВ — $35,1 \pm 2,8\%$). ХСН II ФК диагностирована у 17 (56,7%) больных, III ФК — у 13 (43,3%), в среднем ФК ХСН составил — 2,4,

Длительность ХСН колебалась анамнестически от 5 до 83 месяцев (в среднем — $36,2 \pm 16,8$ мес).

У 27 (90%) больных ХСН явилась осложнением ИБС, у 3 (10%) — дилатационной кардиомиопатии. 26 (86,7%) больных перенесли в анамнезе не ранее чем за 6 месяцев до начала исследования крупноочаговый инфаркт миокарда давностью от 1 до 10,5 лет (в среднем $3,8 \pm 1,6$ г) в том числе у 14 (53,8%) больных имелись обширные рубцовые изменения передней, у 3 (10%) — передней и нижней и у 9 (30%) — нижней локализации. На момент включения в исследование все больные

ИБС имели стабильную стенокардию напряжения I—III ФК и находились на подобранной терапии нитропрепаратами.

Среди сопутствующих заболеваний у 21 (70%) больного имела место гипертоническая болезнь II-III стадии, и на момент включения в исследование все больные находились на подобранной антигипертензивной терапии. У 6 (20%) больных отмечались нарушения ритма сердца в виде постоянной тахисистолической формы мерцания предсердий, в том числе у 2 (6,7%) больных в сочетании с желудочковой экстрасистолой.

До начала исследования все больные ХСН находились на подобранной терапии ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) и диуретическими лекарственными средствами (гидрохлортиазид, фуросемид, этакриновая кислота или их комбинация).

Согласно дизайну исследования все больные в течение 1 недели после скрининга были распределены в 2 группы на основании рандомизации 1:1. Больные 1 группы ($n=15$) принимали проксодолол, больные 2 группы ($n=15$) — плацебо.

Группы больных ХСН были сопоставимы по полу, возрасту, ФК ХСН, ФВ левого желудочка, анамнестической длительности заболевания. Характеристика групп больных, получавших проксодолол и плацебо представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика больных ХСН, включенных в исследование

Показатели	Проксодолол	Плацебо
Количество больных	15	15
Муж	11	12
Жен	4	3
Средний возраст (лет)	$64,0 \pm 6,5$	$59,5 \pm 10,1$
ХСН II ФК	7	10
ХСН III ФК	8	5
ФК ХСН	$2,5 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,5$
Длительность ХСН (мес.)	$38,6 \pm 12$	$41,1 \pm 18$
ФВЛЖ (%)	$34,0 \pm 0,5$	$35,3 \pm 5,49$
ИБС	15	12
Стенокардия напряжения I ФК	1	0
II ФК	7	6
III ФК	7	6
ДКМП	0	3

Проксодолол / плацебо назначались больным ХСН в таблетках, разовая доза составила 5 — 15 мг, суточная 15 — 45 мг, кратность приема 3 раза в сутки, длительность лечения — 12 недель.

Достижение максимально переносимой дозы проксодолола / плацебо осуществлялось с помощью титрации препаратов на протяжении 4 недель после рандомизационного визита. Увеличение

дозы проксодолола/плацебо проводилось индивидуально с учетом переносимости и отсутствия нежелательных явлений.

Клиническая эффективность проксодолола / плацебо оценивалась по динамике клинических проявлений ХСН (уменьшению степени выраженности одышки, массы тела, периферических отеков, переносимости повседневных нагрузок), ФК ХСН, опроснику «качества жизни». Проводилась обязательная индивидуальная оценка переносимости проксодолола / плацебо с регистрацией побочных эффектов. Особое внимание уделялось характеру и времени возникновения побочных эффектов.

Все изучаемые параметры фиксировались в индивидуальных регистрационных картах больных.

Кроме того, оценивалась безопасность лечения проксодололом/ плацебо с помощью динамики лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин, калий, натрий, глюкоза).

Контроль за гемодинамикой больных ХСН включал регистрацию артериального давления по методу Короткова и частоты сердечных сокращений в положении сидя.

Биоэлектрическая активность сердца оценивалась с помощью ЭКГ и ХМ ЭКГ. Анализировались характер и частота сердечного ритма (минимальная, максимальная и средняя ЧСС), длительность интервалов PQ и QT, желудочкового комплекса QRS, динамика конечной части желудочкового комплекса; морфология зубца Р, нарушения сердечного ритма и проводимости, вариабельность сердечного ритма.

С целью оценки внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда больным ХСН проводилось эхокардиографическое исследование с анализом размеров полости левого предсердия (ЛП, см), конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка (КСО и КДО, мл), ФВ левого желудочка (%), толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка (см).

Динамика толерантности к физической нагрузке оценивалась с помощью 6-минутного теста ходьбы.

Все инструментальные и лабораторные исследования проводились до начала лечения проксодололом/плацебо и через 8 и 12 недель непрерывной терапии.

В конце курса лечения проводилась окончательная оценка переносимости проксодолола/плацебо. Критерии переносимости: хорошая — при полном отсутствии побочных эффектов; удовлетворительная — при возникновении побочных эффектов, не потребовавших отмены препара-

та; неудовлетворительная — при возникновении побочных эффектов, потребовавших отмены исследуемого препарата.

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики клинических проявлений ХСН до и через 12 недель непрерывной оральной терапии проксодололом в дозе 15–45 мг/сут выявил, что у всех 15 больных к 12 неделе лечения уменьшалась одышка, сердцебиение, увеличивалась переносимость повседневных физических нагрузок, улучшалось общее состояние. ФК ХСН снизился с $2,5 \pm 0,5$ до $2,1 \pm 0,6$ до и после лечения проксодололом, соответственно.

Индивидуальный анализ показал, что у 1 (6,7%) больного через 2 недели лечения проксодололом в дозе 15 мг/сут отмечалось усиление одышки при физической нагрузке, однако дополнительного назначения диуретических лекарственных средств не потребовалось; к 8 неделе лечения одышка уменьшилась, пациент завершил исследование.

В группе больных, получавших плацебо в дозе 15–60 мг/сут, общее состояние было без существенной динамики у 13 (86,7%) больных, у 2 (13,3%) — отмечалось улучшение общего состояния в виде уменьшения степени выраженности одышки и увеличения переносимости повседневных нагрузок. ФК ХСН составил $2,3 \pm 0,5$ и $2,2 \pm 0,7$ до и через 12 недель лечения плацебо, соответственно.

Под влиянием лечения проксодололом отмечалось достоверное снижение ЧСС уже к 4 неделе лечения. ЧСС до начала лечения составила $81,0 \pm 11,0$ уд/мин, через 8 недель лечения — $67,8 \pm 8,4$ уд/мин ($p < 0,05$). У 2 (13,3%) больных наблюдалась резкая брадикардия до 48–50 уд/мин к 14–21 дню лечения проксодололом в дозе 15–45 мг/сут (табл. 2).

Таблица 2

Влияние 12 недельного лечения проксодололом / плацебо на динамику гемодинамических показателей больных ХСН с ФВ $\leq 40\%$

Недели	ЧСС, уд. / мин		САД мм рт. ст.		ДАД мм рт. ст.	
	проксодол	плацебо	проксодол	плацебо	проксодол	плацебо
0	$81,0 \pm 11,0$	$78,0 \pm 14,9$	$139,0 \pm 10,1$	$135,0 \pm 9,5$	$87,0 \pm 5,1$	$84,3 \pm 7,8$
1 — 2	$78,0 \pm 9,9$	$77,7 \pm 16,2$	$138,0 \pm 4,9$	$133,0 \pm 8,8$	$84,0 \pm 6,1$	$81,7 \pm 7,5$
2 — 3	$75,0 \pm 8,6$	$78,7 \pm 15,5$	$131,0 \pm 8,7$	$132,0 \pm 12,1$	$79,0 \pm 8,5$	$80,7 \pm 7,5$
3 — 4	$69,1 \pm 12,0^*$	$77,1 \pm 15,0$	$129,0 \pm 8,5^*$	$133,0 \pm 9,4$	$78,0 \pm 11^*$	$82,8 \pm 4,5$
8	$67,8 \pm 8,4^*$	$76,7 \pm 16,4$	$128,9 \pm 11,1^*$	$131,8 \pm 9,5$	$77,1 \pm 6,5^*$	$80,1 \pm 7,2$
12	$64,3 \pm 8,5^{**}$	$75,6 \pm 18,1$	$127,1 \pm 11,0^{**}$	$135,0 \pm 8,8$	$77,5 \pm 2,5^*$	$80,4 \pm 4,6$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Важно отметить, что при долгосрочной терапии (после 3-4 недель) проксодололом ЧСС существенно не изменялась и к 12 неделе лечения составила $64,3 \pm 8,5$ уд/мин. Подобное влияние на параметры гемодинамики, в частности на ЧСС, позволяют рекомендовать проксодолол для долгосрочной фармакотерапии больных ХСН.

К 8 неделе лечения проксодололом САД снизилось на 7,3% (с $139,0 \pm 10,1$ мм рт. ст. до $128,9 \pm 11,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$); ДАД — на 11,4% (с $87,0 \pm 5,1$ мм рт. ст. до $77,1 \pm 6,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$); к 12 неделе лечения — на 8,6% и 11% для САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$), соответственно. Случаев чрезмерного снижения АД как систолического так и диастолического выявлено не было, что очень важно при лечении больных ХСН с нормотонией и склонностью к гипотонии. В то же время, у больных ХСН с сопутствующей артериальной гипертензией проксодолол может быть препаратом выбора не только с целью коррекции симптомов ХСН, но и адекватной коррекции АД.

В группе больных получавших плацебо, ЧСС достоверно не изменялась и составила $78,0 \pm 14,9$ уд/мин до начала лечения, $76,7 \pm 16,4$ уд/мин и $75,6 \pm 18,1$ уд/мин через 8 и 12 недель лечения, соответственно ($p > 0,05$, $p > 0,05$).

В процессе непрерывного лечения плацебо величина артериального давления значимо не изменялась и составила $135,0 \pm 9,5$ мм рт. ст. и $135,0 \pm 8,8$ мм рт. ст. до и через 12 недель лечения для систолического ($p > 0,05$) и $84,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. и $80,4 \pm 4,6$ мм рт. ст. для диастолического ($p > 0,05$).

Анализ динамики ЧСС при ЭКГ-исследовании показал, что под влиянием лечения проксодололом к 12 неделе ЧСС снизилась с $79,9 \pm 11,8$ уд/мин до $62,9 \pm 8,1$ уд/мин ($p < 0,05$). В группе плацебо ЧСС составила $76,5 \pm 15,2$ уд/мин и $73,9 \pm 13,1$ уд/мин ($p > 0,05$) до и в конце лечения, соответственно.

К 12 неделе лечения проксодололом отмечалось увеличение интервала PQ с $0,18 \pm 0,03$ до $0,2 \pm 0,01$

сек; интервала QT с $0,38 \pm 0,03$ до $0,40 \pm 0,02$ сек, длительность желудочкового комплекса QRS не изменялась и составила $0,09 \pm 0,02$ сек и $0,09 \pm 0,03$ сек до и через 12 недель непрерывной терапии проксодололом соответственно ($p > 0,05$).

В группе плацебо длительность интервала PQ составила $0,16 \pm 0,03$ сек и $0,17 \pm 0,01$ сек ($p > 0,05$), QT — $0,40 \pm 0,04$ сек и $0,40 \pm 0,03$ сек ($p > 0,05$), QRS — $0,08 \pm 0,01$ сек и $0,08 \pm 0,01$ сек ($p > 0,05$) до начала лечения и через 12 недель непрерывного наблюдения.

Анализ результатов холтеровского мониторинга ЭКГ показал, что под влиянием лечения проксодололом у больных ХСН к 12 неделе снизилась максимальная ЧСС с $127,1 \pm 19,0$ до $116,8 \pm 16,6$ уд/мин ($p < 0,05$); средняя ЧСС с $75,0 \pm 11,0$ до $67,6 \pm 5,7$ уд/мин ($p < 0,05$). Минимальная ЧСС достоверно не изменялась и составила $47,2 \pm 11,1$ уд/мин до и через 12 недель лечения проксодололом соответственно ($p > 0,05$).

Под влиянием лечения плацебо достоверного снижения максимальной, средней и минимальной ЧСС не отмечалось.

Влияние длительного непрерывного лечения проксодололом на нарушения ритма сердца представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, 12-недельное лечение проксодололом привело к снижению общего числа ЖЭС преимущественно за счет достоверного снижения парных ЖЭ (с $22,1 \pm 12,2$ до $0,21 \pm 0,46$, $p < 0,05$) и эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) с $1,3 \pm 2,8$ до $0,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Не отмечено ни одного случая появления парных ЖЭ и эпизодов ЖТ у больных, у которых они отсутствовали до начала лечения проксодололом. Длительная терапия проксодололом не сопровождалась увеличением частоты персистирования или появления новых ЖЭ высоких градаций.

В группе плацебо значимого снижения частоты парных ЖЭ и эпизодов ЖТ по данным ХМ ЭКГ не отмечено.

Таблица 3

Влияние 12 недельного лечения проксодололом / плацебо на динамику показателей Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ХСН с ФВ $\leq 40\%$

Показатели	Проксодолол			Плацебо		
	исход	8 недель	12 недель	исход	8 недель	12 недель
ЧСС макс	$127,1 \pm 19,0$	$115,5 \pm 15,8^*$	$116,8 \pm 16,6^*$	$125 \pm 31,2$	$130 \pm 37,7$	$131 \pm 34,2$
ЧСС мин	$47,2 \pm 11,1$	$43,4 \pm 7,9$	$45,9 \pm 7,0$	$49 \pm 10,1$	$44,1 \pm 13$	$45,4 \pm 10,5$
ЧСС ср	$75,0 \pm 11,0$	$67,2 \pm 7,6^*$	$67,6 \pm 5,7^*$	$76,2 \pm 15,2$	$72,9 \pm 14,9$	$71,1 \pm 13,3$
НЖЭС	280	196,4	112,9	248	204	238
ЖЭС	610	325,6	239	528	362	326
Одиночн	557	319	292,8	497	344	324
Парные	22,1	$3,36^*$	$0,21^*$	15,6	15,5	10,0
Пробежки ЖТ	1,3	$0,3^*$	$0,3^*$	0,1	0,2	0,4

Примечание: * — $p < 0,05$

До начала лечения проксодололом КСР левого желудочка составил $5,2 \pm 0,9$ см, КДР — $6,6 \pm 1,0$ см, ФВ — $34,2 \pm 5\%$; через 12 недель непрерывного лечения — КСР составил $4,9 \pm 1,0$ см, КДР — $6,1 \pm 1,0$ см, ФВ левого желудочка — $39,0 \pm 6,0\%$ ($p < 0,05$).

В группе больных принимавших базисную терапию в сочетании с плацебо достоверных изменений размеров и ФВ левого желудочка не отмечено.

Толерантность к физической нагрузке по результатам 6-минутного теста ходьбы увеличилась с $284,0 \pm 45,6$ м до $306,6 \pm 54,7$ м в группе проксодолола. В группе плацебо эти изменения не были значимыми и составили $305,1 \pm 64,6$ м и $306,9 \pm 74,1$ м до и через 12 недель лечения, соответственно ($p > 0,05$).

Исследования общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи в динамике не выявили существенных изменений в группах больных, лечившихся проксодололом и плацебо. Имевшее место повышение креатинина и мочевины в группе больных, принимавших проксодолол, было в пределах нормальных значений.

При окончательной оценке переносимости проксодолола по данным опроса больных и контрольных исследований были отмечены следующие побочные эффекты: брадикардия до 48-50 уд/мин на дозе проксодолола 30-45 мг/сут к 21 дню лечения у 2 больных; умеренно выраженная слабость и сонливость на 7-14 дни лечения проксодололом в дозе 15-30 мг/сут у 2 больных; головная боль на 4 день лечения проксодололом в дозе 15 мг/сут у 1 больного. Возникшие ощущения слабости, сонливости проходили, как правило, через 2-4 недели лечения проксодололом без изменения суточной дозы препарата. Брадикардия потребовала снижения дозы проксодолола у 2 (13,3%) больных; у 1 (6,6%) больного препарат был отменен из-за появления головной боли.

Анализ характера и времени появления побочных эффектов свидетельствует о том, что первые

2 недели лечения проксодололом наиболее опасны в отношении развития побочных эффектов и требует внимательного контроля со стороны врача за состоянием больного. Если в этот период не возникают побочные эффекты, то дальнейшую терапию больные переносят, как правило, хорошо.

В целом, хорошая переносимость проксодолола отмечена у 10 (66,7%) больных, удовлетворительная — у 4 (26,7%), неудовлетворительная — у 1 (6,7%).

В группе больных, получавших плацебо, у 1 (6,7%) больного отмечено появление сыпи и кожного зуда на лице к 21 дню лечения, что послужило причиной отмены препарата; у 1 (6,7%) больного — слабость и головокружение к 12 дню лечения, не потребовавшее отмены препарата.

В целом, хорошая переносимость плацебо отмечена у 13 (86,7%) больных, удовлетворительная — у 1 (6,7%), неудовлетворительная — у 1 (6,7%).

Заключение

Проксодолол в таблетках по 10 мг с резкой вызывает клиническое улучшение в виде уменьшения признаков хронической сердечной недостаточности и улучшения сократительной функции миокарда по данным ЭХО-КГ с увеличением фракции выброса левого желудочка на 14%.

Побочные эффекты проксодолола отмечены в 26,7% случаев, потребовавших отмены препарата у 6,7% больных.

Лечебная доза проксодолола составляет 5–10 мг трижды в сутки.

Гемодинамические эффекты проксодолола соответствуют препаратам, обладающим β -блокирующими свойствами.

Хорошая эффективность и переносимость, высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать проксодолол для долгосрочной терапии ХСН.

Литература

- Беленков Ю.Б., Мареев В.Ю. Вспомогательные средства для лечения ХСН. Принципы рационального лечения ХСН (Библиотека Consilium medicum), Москва, 2000, с. 200-255.
- Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. Журнал для практикующих врачей «Сердце», т.2, №2(8), 2003, с.88-90.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». 2003, т.4, №6.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность, Москва, 2001, с.277-298.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Руководство, Москва, 2002, 110 с.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Consilium medicum, 2002, т. 4, №3, с.151-163.
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова, Москва, 2005, с. 412-430.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. — V. 353. — 1999. — P. 9-13.
- Cohn J.N. Beta-blockers in heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl F): F52-F55.
- Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // Circulation. — V. 106. — 2002. — P. 2194-2199.
- Progress in the Treatment of Heart Failure. Materials of 8th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy Amsterdam, The Netherlands, March-April 1999, 16