

Выбор оптимальной комбинации нейрогуморальных модуляторов при хронической сердечной недостаточности: уроки исследования CHARM-Added

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Choosing optimal combination of neuro-humoral modulators in chronic heart failure: CHARM-Added study lessons

Yu.M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Region Cardiology Center. Volgograd, Russia

Статья посвящена выбору оптимальных доз и комбинаций нейрогуморальных модуляторов при систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности. Проанализированы результаты исследований CHARM-Added, Val-HeFT, RALES, EPHESUS и их влияние на современные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, лечение, нейрогуморальные модуляторы, исследование CHARM-Added.

The article is focused on choosing optimal doses and combinations of neuro-humoral modulators in systolic left ventricular dysfunction and heart failure. The results of CHARM-Added, Val-HeFT, RALES, and EPHESUS studies are analyzed, as well as their effect on modern recommendations on chronic heart failure diagnostics and treatment.

Key words: Chronic heart failure, systolic left ventricular dysfunction, treatment, neuro-humoral modulators, CHARM-Added study.

Приоритет нейрогуморальных модуляторов в терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) доказан в многочисленных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) и зафиксирован во всех современных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [1-3]. Среди 6 основных классов лекарственных средств, эффект которых на клинику, качество жизни (КЖ) и прогноз доказан, сомнений не вызывают и рекомендованы для лечения ХСН — 4: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АП II) (АРА) относятся к нейрогуморальным модуляторам [3]. Справедливости ради следует отметить, что в малых дозах сердечные гликозиды действуют как нейрогуморальные модуляторы [4].

Примечательно, что принцип «медицины, основанной на доказательствах» распространяется не

только на выбор лекарственных средств как таковых, в т. ч. основных классов для лечения ХСН, но и на их дозы, кратность приема. В европейских [1] и в российских [3] рекомендациях по диагностике и лечению ХСН можно встретить указания на необходимость начала терапии такими нейрогуморальными модуляторами как ИАПФ, АРА или β -АБ с малых доз и увеличения их до целевых, которые оказались эффективными в крупных исследованиях.

Насколько легко может быть реализована эта задача?

Необходимо подчеркнуть, что во всех РКИ, результаты которых составили основу доказательной базы применения нейрогуморальных модуляторов при ХСН, их средние достигнутые суточные дозы оказались ниже запланированных целевых.

Очевидно, что вопрос о стремлении достичь наивысшей эффективности лечения, путем назначения целевых доз нейрогуморальных модуляторов

пациентам с ХСН, необходимо рассматривать в контексте наличия доказательств явных преимуществ высоких доз перед низкими. Иными словами, формула: «высокие дозы нейрогуморальных модуляторов = наиболее высокая эффективность при ХСН» должна была быть проверена в специальных РКИ. Обратимся к результатам тех РКИ, которые специально посвящены поиску преимуществ высоких доз нейрогуморальных модуляторов у больных с ХСН.

В двойном слепом РКИ NETWORK Study (n=1532, средний возраст 70 лет, II-IV функциональных классов (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA): II – 65%, III – 33%) проводилось сравнение эффективности и безопасности лечения больных с ХСН тремя разными дозами эналаприла: 2,5 мг 2 раза в сутки (n=506), 5 мг 2 раза в сутки (n=510) и 10 мг 2 раза в сутки (n=516) [5]. Исходная терапия была представлена диуретиками (95%), нитратами (27%) и дигоксином (24%). Длительность лечения эналаприлом составила 24 недели. Было установлено, что частота развития первичной конечной точки (комбинация смертельных исходов, госпитализаций по поводу ХСН и обострений ХСН), у больных, принимавших эналаприл в дозах 5 мг/сут., 10 мг/сут. и 20 мг/сут. составила 12,3%, 12,9% и 14,7% соответственно (рисунок 1). При этом была отмечена достоверная тенденция к снижению смертности при назначении высокой дозы эналаприла (20 мг/сут.) – 2,9% vs 3,3% при дозе препарата 10 мг/сут. и 4,2% при дозе 5 мг/сут. Анализ всех негативных клинических событий и лабораторных показателей, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приемом эналаприла, показал, что их частота в трех группах была сопоставимой.

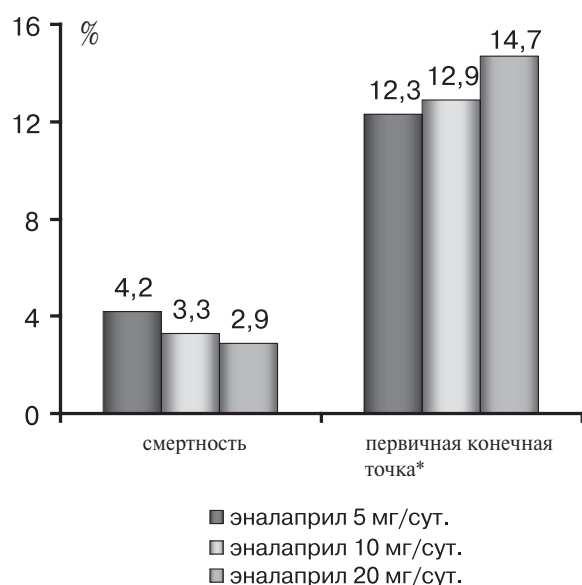
В другом РКИ – ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) [6] было показано, что назначение пациентам с ХСН (n=3164, средний возраст 63 года, ФК II-IV; 77% – III ФК) высоких доз лизиноприла (32,5–35 мг/сут.) приводило к недостоверной тенденции снижения риска смерти на 8% (p=0,128) по сравнению с назначением низких доз (2,5–5 мг/сут.). У пациентов с ХСН, принимавших высокие дозы лизиноприла, были отмечены достоверное снижение риска госпитализаций по любой причине на 13,1% (p=0,021), по сердечно-сосудистой причине на 16% (p=0,05), по поводу ХСН на 23,9% (p=0,002). Наблюдались достоверное снижение риска смерти и частоты госпитализаций по любой причине на 12% (p=0,002) и снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций на 9% (p=0,027). По частоте развития побочных эффектов, анализируемые больных с ХСН не отличалась друг от друга.

Еще одним примером отсутствия различий между эффектами высоких и обычных доз ИАПФ в отношении выживаемости больных с выраженной

ХСН могут служить результаты другого исследования [7]. В этом РКИ 248 больных с ХСН (средний ФК ХСН по NYHA – $2,6 \pm 0,7$, средний возраст 56,3 года) были разделены на 2 группы: в I максимальная доза эналаприла должна была составить 20 мг/сут. (реально достигнутой оказалась доза, равная $17,9 \pm 4,3$ мг/сут.), во II, соответственно, – 60 мг/сут. (в среднем достигнутая доза эналаприла составила $42 \pm 19,3$ мг/сут.). Через 12 месяцев наблюдения отмечено, что ни по средним значениям ФК ХСН, ни по параметрам гемодинамики две группы пациентов с ХСН не только достоверно не отличались друг от друга, но и были весьма схожими. Смертность в двух сравниваемых группах была одинаковой: в I группе (целевая доза эналаприла – 20 мг/сут.) умерли 22 (18%) больных, а во II (целевая доза эналаприла – 60 мг/сут.) – 23 (18%). Эти данные стали первым веским аргументом в пользу назначения оптимальных доз нейрогуморальных модуляторов при ХСН, что получило подтверждение относительно других классов препаратов.

Современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН [1–3], как и в случае с ИАПФ, указывают на необходимость титрования суточных доз β -АБ до тех целевых доз, которые были обозначены в крупных РКИ. Однако, в отличие от ИАПФ обсуждение эффективности и безопасности применения различных доз β -АБ для лечения ХСН не приобрело острый характер. Этому способствовало более позднее принятие рекомендаций по применению β -АБ при ХСН, а накопленный опыт дискуссии по поводу дозировок ИАПФ диктовал необходимость своевременного проведения специальных анализов [8, 9].

Обратим внимание в качестве примера на результаты анализа исследования MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), в котором сравниваются эффективность, безопасность высоких и низких доз метопролола сукцината у больных с ХСН [8]. Все пациенты, принимавшие препарат, были разделены на две группы: в I доза метопролола сукцината составила ≥ 100 мг/сут. (n=1202; в среднем 192 мг/сут.), а во II ≤ 100 мг/сут. (n=412; в среднем 76 мг/сут.). Пациентов с ХСН, принимавших высокие и низкие дозы метопролола сукцината, оказались достаточно сопоставимыми между собой. В двух группах была получена схожая степень снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), свидетельствующая о большей чувствительности к β -АБ в группе низких доз. Снижение относительного риска общей смертности по сравнению с группой плацебо составило 38% как среди пациентов, получавших высокие дозы метопролола сукцината (p=0,0022), так при низких дозах (p=0,010) (рисунок 2). Аналогичная динамика имела место в группах высоких и низких доз метопролола сукцината по таким конечным точкам, как сердечно-сосудистая смерть: снижение риска



Примечание: * первичная конечная точка (смерть, госпитализация по поводу ХСН, обострение ХСН).

Рис. 1 Влияние различных доз эналаприла на клинические исходы в исследовании NETWORK.

составило 41% ($p=0,0013$) и 46% ($p=0,0021$), соответственно; внезапная смерть: снижение риска 41% ($p=0,0072$) и 50% ($p=0,0087$) соответственно. Более предпочтительно выглядели больные с ХСН, лечившиеся высокими дозами метопролола сукцината, в сравнении с плацебо по таким позициям как госпитализации по всем сердечно-сосудистым причинам, а также в связи с обострением ХСН. По сравнению с плацебо при высоких дозах метопролола сукцината снижение риска госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам и связанным с обострением ХСН, составило 25% ($p=0,0014$), 38% ($p<0,0001$) и 62% ($p<0,0001$), соответственно. При низких дозах препарата значения этих показателей равнялись 15% ($p=0,14$), 19% ($p=0,08$) и 40% ($p=0,0019$), соответственно.

Признание факта того, что в РКИ и в условиях реальной клинической практики суточная доза нейрогуморальных модуляторов оказалась ниже целевой, позволило обоснованно судить о необходимости индивидуального подхода к больным в процессе подбора суточной дозы препаратов. Не случайно, в российских рекомендациях [3] для таких нейрогуморальных модуляторов, как ИАПФ, АРА и β -АБ, обозначены стартовые, терапевтические (*оптимальные* для многих пациентов) и максимальные дозы. Необходимо подчеркнуть, что современное лечение больных с ХСН подразумевает использование комбинации лекарств, нередко включая сочетание основных, дополнительных и вспомогательных средств. Такое сочетание само по себе может ограничить возможность терапии больных с ХСН целевыми дозами препаратов из-за развития побочных эффектов, (например гипотонии). И если целевые дозы нейрогуморальных модуляторов могут быть достигнуты далеко не у всех больных с ХСН, то по-

вышение эффективности терапии данной категории пациентов необходимо искать в ряду наиболее рациональных комбинаций лекарственных средств. В качестве аргумента в поддержку такого подхода можно привести данные, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни больных с ХСН по мере включения в терапию таких нейрогуморальных модуляторов, как ИАПФ и β -АБ, с 20,5 месяцев при терапии сердечными гликозидами до 36,0 месяцев при лечении комбинацией сердечных гликозидов, ИАПФ и β -АБ [10].

Какие комбинации нейрогуморальных модуляторов, помимо ИАПФ+АРА, представляются наиболее рациональными для лечения ХСН?

Во втором пересмотре Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [3] акцент сделан на расширение перечня основных классов лекарственных средств для лечения ХСН, которое произошло за счет АРА и, в первую очередь, кандесартана (Атаканд, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания), эффективность которого была доказана в программе CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Added) [11–13]. В российских рекомендациях [3] указано на возможность совместного применения ИАПФ и АРА, хотя более предпочтительным обозначено сочетание ИАПФ и β -АБ; для больных с тяжелой ХСН дополнительное включение в комбинацию антагониста альдостерона. Вопросы назначения последней комбинации (ИАПФ+ β -АБ+антагонист альдостерона) у больных с ХСН требуют определенных комментариев. Такая рекомендация добавления в схему терапии тяжелых пациентов с ХСН антагониста альдостерона появилась после завершения РКИ RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [14], в котором было показано, что назначение спиронолактона 25–50 мг/сут. (средняя доза препарата 26 мг/сут.) больным с III (70,5%) и IV (29%) ФК по NYHA вызывает снижение риска общей смертности на 30% ($p<0,001$). Отметим, что исследование выполнялось в тот период времени, когда только начинались или обсуждались РКИ с β -АБ (1995 – 1996 гг.). Поэтому в базисной терапии больных с ХСН присутствовали петлевые диуретики (100%), ИАПФ (94,5%), сердечные гликозиды (74,5%) и только 10,5% β -АБ. Помимо специфического для данного препарата побочного эффекта – гинекомастии: у 10% мужчин в группе спиронолактона и у 1% в группе плацебо, ($p<0,001$), было отмечено достоверное повышение в сыворотке крови содержания креатинина на 4 – 9 ммоль/л и калия на 0,3 ммоль/л. При назначении более селективного антагониста альдостерона эплеренона 25 – 50 мг/сут. больным после острого инфаркта миокарда (ОИМ) с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), или СН, или наличием СД ($n=6642$, 64% пациентов относились к классу II по классификации Killip Т 1967) в исследовании EPINESUS

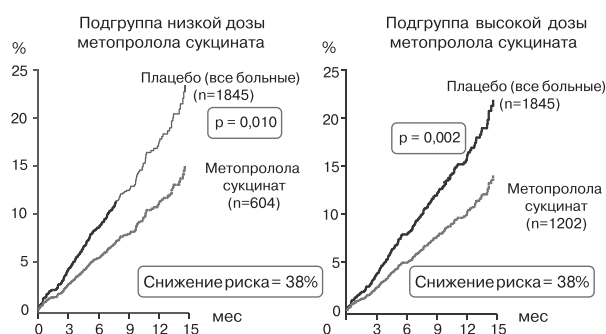


Рис. 2 Влияние высоких и низких доз метопролола сукцината на общую смертность в исследовании MERIT-HF.

(Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study) [15] удалось избежать развития гинекмастии, хотя, как и в RALES, имело место достоверное повышение концентрации креатинина и калия в сыворотке через 1 год терапии. Отметим, что средняя доза эплеренона составила 42,6 мг/сут., а в базисной терапии присутствовали ИАПФ или АРА (86%), β -АБ (75%), диуретики (60%) и статины (47%). Эта терапия позволила снизить риск общей смертности на 15% ($p=0,008$), а сердечно-сосудистую смертность и частоту первых госпитализаций по сердечно-сосудистой причине на 13% ($p=0,002$).

Следует подчеркнуть, что в европейских [1] и российских [3] рекомендациях присутствует некоторое различие в трактовке позиции антагонистов альдостерона применительно к начальным проявлениям ХСН. Европейские эксперты считают возможным добавление препаратов к ИАПФ и β -АБ у пациентов после ОИМ с дисфункцией ЛЖ, или СН, или наличием СД, хотя делают оговорку, что значение антагонистов альдостерона еще предстоит уточнить при II ФК ХСН. В российских рекомендациях указывается на то, что назначение малых доз спиронолактона больным с ХСН II ФК, даже перенесшим ИМ, пока не может быть строго рекомендовано и остается на усмотрение врача.

Тройная нейрогуморальная блокада (ИАПФ+ β -АБ+антагонист альдостерона), с назначением которой может ассоциироваться наиболее эффективное улучшение прогноза и КЖ пациентов с ХСН, пока получила предпочтение только у тяжелой категории больных, а значение этой комбинации у более легких пациентов еще предстоит уточнить.

Насколько эффективным и безопасным для больных с ХСН может оказаться включение в комбинацию нейрогуморальных модуляторов АРА?

Теоретически комбинация ИАПФ и АРА имеет веские основания, поскольку она позволяет сочетать преимущества каждого класса препаратов (рис. 3). АРА, обеспечивая блокаду рецепторов AT_1 , препятствуют всем негативным эффектам AT_2 , которые опосредуются через этот тип рецептора: вазоконстрикция, антидиурез, пролиферация клеток и др. С другой стороны, усиливается действие AT_2

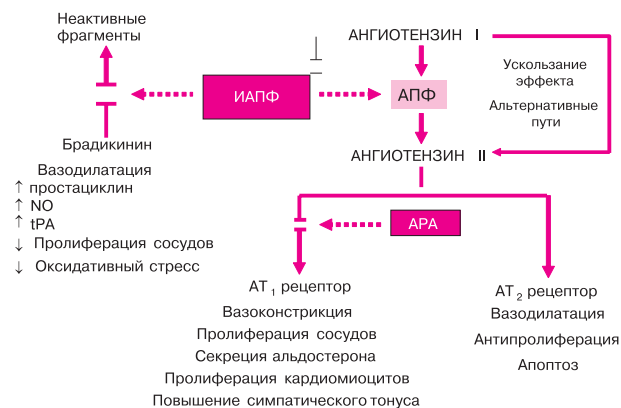


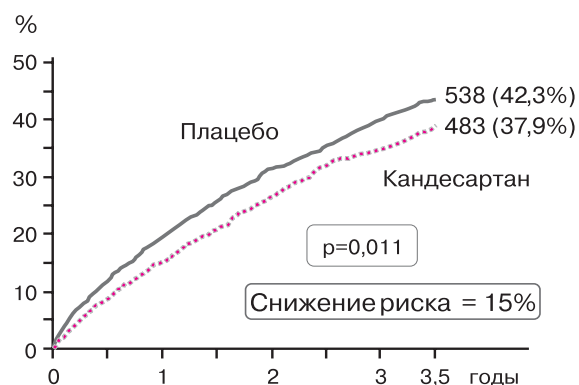
Рис. 3 Преимущества комбинации АРА и ИАПФ.

на рецепторы AT_2 , через которые, возможно, реализуются защитные вазодилатирующие и антипролиферативные свойства AT_2 . В свою очередь у АРА отсутствует влияние на калликреин-кининовую систему, усиление функции которой во многом объясняет позитивные эффекты ИАПФ. Нарушение деградации брадикинина при назначении ИАПФ способствует росту синтеза простациклина, оксида азота (NO), тканевого активатора плазминогена (tPA), обеспечивая дополнительный позитивный вклад ИАПФ в комбинацию препаратов.

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеются результаты двух РКИ — Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [16] и CHARM-Added [13]. Благодаря последнему исследованию с кандесартаном, появилась обоснованная возможность утверждать, что АРА должны использоваться у больных с ХСН, у которых сохраняются симптомы заболевания после назначения стандартной терапии, направленной на улучшение прогноза [17].

В Val-HeFT [16] запланированная целевая доза валсартана — 160 мг 2 раза в сутки была достигнута у 84% пациентов с ХСН. Установлено, что препарат вызвал достоверное снижение комбинированной конечной точки (смерть по всем причинам, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца, госпитализации по поводу ХСН, необходимость введения инотропных средств и вазодилаторов) на 13% ($p=0,009$). Эти изменения были связаны, прежде всего, со снижением частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН. Следует особо подчеркнуть, что валсартан достоверно снижал смертность у 226 больных, не получавших ИАПФ и β -АБ ($p=0,012$), но также достоверно повышал смертность (!) в группе пациентов с ХСН ($n=1610$), лечившихся ИАПФ и β -АБ ($p=0,009$). Эти результаты оказали важное влияние на формирование Европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН 2001 [18], в которых последний факт (повышение смертности на терапии ИАПФ+ β -АБ+АРА) был четко зафиксирован.

Ситуация с возможностью назначения тройной нейрогуморальной блокады (ИАПФ+ β -АБ+АРА)



Примечание: * - сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН.

Рис. 4 Первичная конечная точка* в исследовании CHARM-Added.

принципиально изменилась после представления результатов CHARM-Added [13], полученных с другим препаратом класса АРА — канделсартаном. Это исследование явилось составной частью программы CHARM, в которой принимал участие 7601 пациент с ХСН со сниженной или сохранной систолической функцией ЛЖ. Целевой дозой канделсартана были обозначены 32 мг/сут. (средняя достигнутая доза — 24 мг/сут.).

В рандомизированное, в параллельных группах, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование CHARM-Added [13] были включены 2548 пациентов с ХСН II- IV ФК по NYHA (II ФК — 24%, III ФК — 73%, с фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$), уже находящихся на терапии ИАПФ. Помимо ИАПФ, исходная терапия была представлена диуретиками (90%), β -АБ (55%), дигоксином (58%) и спиронолактоном (17%). Длительность наблюдения составила в среднем 41 месяц. Первичной конечной точкой явилось сочетание смертельных случаев по сердечно-сосудистой причине или частота госпитализаций по поводу ХСН. Было установлено, что в группе больных с ХСН первичная конечная точка была зафиксирована у 483 пациентов (37,9%), а в группе плацебо — у 538 (42,3%), что свидетельствует о снижении риска

на 15% ($p=0,011$) (рисунок 4). Была отмечена достоверно более низкая частота отдельно сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу ХСН, а также случаев развития ИМ и инсульта. Примечательно, что позитивное действие канделсартана сохранялось в подгруппе больных, получавших β -АБ и спиронолактон. Как и в случае применения других блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонистов альдостерона (спиронолактона, эплеренона), наблюдалось достоверное повышение в сыворотке крови уровня креатинина: 7,8% vs 4,1% в группе плацебо ($p=0,0001$) и калия: 3,4% vs 0,7% в группе плацебо ($p<0,0001$).

Помимо доказательств эффективности сочетания канделсартана с ИАПФ у больных с ХСН, полученных в CHARM-Added [13], в специальном анализе удалось показать, что позитивное действие препарата осуществляется независимо от суточной дозы ИАПФ (максимальной или оптимальной) [19]. 80% всех назначенных ИАПФ составили эналаприл, лизиноприл, каптоприл, рамиприл и трандолаприл. Каждый из пациентов с ХСН получал оптимальную по мнению исследователя, индивидуально подобранную дозу ИАПФ. Для упомянутых выше ИАПФ средняя суточная доза у больных, принимавших канделсартан, составила 16,8; 17,7; 82,2; 6,8 и 2,5 мг/сут., а в группе плацебо — 17,2; 17,7; 82,7; 7,3 и 2,4 мг/сут. соответственно. Целевая, согласно рекомендациям FDA 2005, доза ИАПФ была достигнута у 51% пациентов с ХСН. Установлено, что канделсартан демонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН независимо от того, принимали больные, рекомендованные целевые (согласно европейским рекомендациям 2005), максимальные (по рекомендациям FDA 2005) суточные дозы ИАПФ или более низкие оптимальные дозировки препаратов. Преимущества канделсартана сохранялись у больных с ХСН, лечившихся β -АБ вместе с максимальными дозами ИАПФ, а также у пациентов, использовавших высокие дозы ИАПФ на протяжении всего периода наблюдения. Проведенный анализ имеет очень важное значение, поскольку в условиях РКИ доказывает, что при ХСН ИАПФ и

Таблица 1

Характеристики рандомизированных, клинических испытаний CHARM-Added и RALES

	CHARM-Added канделсартан vs плацебо	RALES спиронолактон vs плацебо
Количество больных, n	2548	1663
II/III/IV ФК ХСН (NYHA), %	23/73/3,5	0,5/72/37
Длительность наблюдения, месяцы	41	24
ИАПФ, %	100	94,5
β -АБ, %	55	10,5
Диуретики, %	90	100
Дигоксин, %	58	74,5
Спиронолактон, %	17	100
Общая смертность (плацебо), %	32	46
Общая смертность (изучаемый препарат), %	30	35

АРА оказывают позитивные эффекты посредством различных механизмов, что диктует целесообразность их совместного назначения [19].

Вопрос о приоритетах в выборе АРА кандесартана или антагониста альдостерона спиронолактона напрямую связан с характеристиками пациентов с ХСН, участвовавших в CHARM-Added и RALES (таблица 1). Для спиронолактона — это пациенты с III- IV ФК ХСН, для кандесартана — II- III ФК ХСН. До появления прямых сравнений антагониста альдостерона и АРА при ХСН выбор препаратов во многом остается на усмотрение врача.

К завершению исследования CHARM-Added уже 2/3 пациентов с ХСН получали β-АБ, а процент больных, находящихся на терапии спиронолактоном, вырос с 17% до 20-25%; иными словами многие пациенты находились на очень эффективной комбинированной терапии. Однако вопрос о совместном применении 3 нейрогуморальных модуляторов (ИАПФ+антагонист альдостерона+АРА) остается открытым и требует дополнительного анализа. В на-

стоящее время отсутствуют данные о частоте нарушения функции почек или повышении уровня калия при назначении такой комбинированной терапии в реальной клинической практике; риск развития побочных эффектов может превысить преимущества такого подхода. Впрочем, необходимость тщательного клинко-лабораторного контроля состояния пациентов с ХСН всегда присутствовала при обсуждении процедуры назначения любого нейрогуморального модулятора. В принятых в последние годы рекомендациях по диагностике и лечению ХСН эксперты не рекомендуют совместно назначать ИАПФ, антагонист альдостерона и АРА.

В заключение необходимо отметить, что расширение перечня основных классов лекарственных средств для лечения ХСН, которое произошло за счет АРА (во втором пересмотре российских рекомендаций обозначен приоритет, прежде всего, кандесартана), несомненно, расширяет возможности практикующего врача по выбору наиболее оптимальных схем терапии.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J doi: 10.1093/eurheartj/ehi205.
2. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and management of Chronic Heart failure in the Adult Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and management of Heart Failure. <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Ж серд недост 2007; 8 (2): 35 с.
4. Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? Circulation 1991; 84: 2181-6.
5. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: A dose comparison. Eur Heart J 1998; 19: 481-9.
6. ATLAS Study Group. 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.
7. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. for the High Enalapril Dose Study Group. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study JACC 2000; 36: 2090-5.
8. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. For the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). JACC 2002; 40: 491-8.
9. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Bretano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). Eur Heart J 2003; 24: 552-9.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — Москва «ГЕОТАР-Медиа» 2006; — 432 с.
11. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. 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: 772-6.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
13. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. 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.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
16. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
17. McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Which Inhibitor of the Renin-Angiotensin System Should Be Used in Chronic Heart Failure and Acute Myocardial Infarction? Circulation 2004; 110: 3281-8.
18. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
19. McMurray JJV, Young JB, Dunlap ME, et al. Relationship of dose background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Added trial. Am Heart J 2006; 151: 992-8.

Поступила 12/03-2007