

ТРУДНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ β -БЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Профессор И.И. Шапошник

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
МЗ России, г. Челябинск

Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности – что изменилось? Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по-прежнему представляет собой весьма непростую задачу, что связано с одной стороны с многообразием форм и клинических проявлений заболевания, а с другой – с полиэтиологичностью ХСН. Большое количество патологических состояний, которые приводят к развитию ХСН, накладывают существенный отпечаток на симптоматику болезни и создают ряд проблем в лечении заболевания.

До принятия действующих Европейских [1] и Российских [2] рекомендаций по диагностике и лечению ХСН к основным средствам для лечения ХСН относились 8 групп лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), сердечные гликозиды, диуретики, β -адреноблокаторы (БАБ), блокаторы минералкортикоидных рецепторов или спиронолактоны, активатор *if*-каналов ивабрадин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Подобное многообразие рекомендуемых классов лекарств ставило перед практикующим врачом сложную задачу – какие из них выбрать для лечения конкретного пациента? Положение существенно изменилось с опубликованием указанных современных рекомендаций по лечению ХСН, где во всех случаях при отсутствии противопоказаний следует назначить больному лишь 3 группы лекарственных средств: ИАПФ, БАБ и блокаторы минералкортикоидных рецепторов. Именно препараты этих классов способны в наибольшей степени повлиять не только на симптоматику ХСН и качество жизни пациентов, но и увеличить продолжительность жизни, т.е. прогноз заболевания (уровень доказательности IA). И лишь при невозможности или трудности назначения любого из ИАПФ вследствие возникновения нежелательных эффектов препаратов следует обратиться к БРА, и только к трём из восьми зарегистрированных в РФ: лозартану, вальсартану и кандесартану (уровень доказательности IIA). Подобным

же образом дело обстоит и с БАБ, когда уряжающий пульс препарат ивабрадин может быть назначен лишь при наличии противопоказаний к БАБ, и только у больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) из левого желудочка при частоте сердечных сокращений (ЧСС) более 70 уд/мин [3]. Аналогичным образом и спиронолактоны могут быть применены лишь при невозможности назначения блокаторов минералкортикоидных рецепторов.

Буквально за последний год ещё более повысилась роль БАБ в лечении ХСН. Установлено, что они не только являются базисными препаратами в лечении ХСН, но и занимают первое место по способности влиять на прогноз заболевания [4]. В связи с этим умение врача использовать БАБ при ХСН с наибольшей эффективностью и безопасностью приобрело ещё большее значение в современных условиях.

Обоснование применения БАБ у больных с ХСН. Внедрению БАБ в лечение ХСН предшествовали исследования двух последних десятилетий XX века, когда сомнения и неуверенность в целесообразности подобного вмешательства были весьма вескими. С одной стороны, экспериментальными и клиническими исследованиями была выявлена важнейшая роль симпатической нервной системы (СНС) в развитии и прогрессировании ХСН [5]. В частности, было установлено, что гиперактивация данной системы приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, ишемии миокарда, появлению аритмий сердца, сопровождается некрозом кардиомиоцитов и гибернацией оставшегося миокарда, возникновением участков фиброза сердечной мышцы. В результате возникает ремоделирование левого желудочка и усугубление проявлений ХСН. Безусловно, непродолжительное время повышение активности СНС способствует улучшению насосной функции сердца путём повышения сократимости миокарда и увеличения ЧСС. Включение данных механизмов на ранних стадиях ХСН является проявлением компенсаторных процессов. Однако, в конце концов всякая адаптация ведёт к возникновению дезадаптивных явлений [6].

С другой стороны, при изучении патофизиологии ХСН были установлены взаимосвязи между СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Оказалось, что взаимная активация этих двух систем приводит к замыканию своеобразного порочного круга, подстёгивающего неуклонное прогрессирование ХСН [5].

Существенным препятствием для использования БАБ при ХСН была вероятность снижения сократительной способности миокарда из-за возможного

отрицательного инотропного действия БАБ. Проведенная серия экспериментальных и клинических работ подтвердила, что в начальной стадии использования БАБ действительно незначительно снижают сердечный выброс. Однако, вызванное БАБ уменьшение сократимости и ЧСС снижает также энергетические потребности миокарда и экономят кислород. Это позволяет снизить процессы гибернации миокарда и улучшить его диастолическое расслабление. В итоге улучшается сократительная способность миокарда и повышается сердечный выброс. Таким образом объясняется парадоксальный на первый взгляд рост ФВ у больных с ХСН при использовании БАБ. В связи с этим применение БАБ в лечении ХСН получило название «миокардиальной разгрузки» [5]. Подобные закономерности изменения сократимости миокарда под воздействием БАБ наложили существенный отпечаток на методологию их применения в клинических условиях, что будет подробно изложено ниже.

К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включивших более 20 тысяч больных с ХСН, которые показали способность БАБ снижать смертность у данной категории пациентов. Приведём наиболее значимые из них, изменившие концепцию лечения больных с ХСН

Таблица 1. Основные результаты длительных многоцентровых контролируемых исследований по влиянию БАБ на прогноз больных с ХСН

Препарат	Исследование	Число больных	Снижение риска смерти
Бисопролол	CIBIS-II	2647	34%
Метопролол	MERIT-HF	3991	35%
Карведилол	COPERNICUS	2284	35%
Карведилол	CAPRICORN	1953	23%
Небиволол	SENIOR	2128	12%, н.д.

В исследовании MERIT-HF [7] доза препарата титровалась постепенно, начиная с 12,5 мг 1 раз/сутки (целевая доза – 200 мг 1 раз/сутки). 96% больных получали блокаторы РААС (из них 89% – ИАПФ), 90% – диуретики, 2/3 пациентов – гликозиды. Таким образом, в исследовании оценивался дополнительный эффект метопролола ЗОК к максимально рекомендованной терапии декомпенсации. При этом кривые расходились после 3 месяцев лечения. БАБ на 41% снижал также риск внезапной смерти, что объясняется антиаритмическим и антифибрилляторным действием метопролола. Улучшение прогноза было

отмечено как у больных с ИБС, так и с дилатационной кардиомиопатией, а также у больных с сочетанием ХСН и сахарного диабета 2 типа.

В протоколе COPERNICUS [8] больные с критической ХСН и ФВ менее 25% в качестве БАБ принимали карведилол. Препарат высоко достоверно снижал риск смерти больных на 35%. Причём кривые выживаемости расходились уже после 4 месяцев терапии.

Основным исследованием, подтвердившим высокую эффективность бисопролола в лечении больных с ХСН 3-4 ф.к., стал протокол CIBIS-II [9], включивший более 2600 больных, наблюдавшихся в среднем 1,3 года. Применение бисопролола ассоциировалось с достоверным снижением общей смертности на 34%, что соответствовало достижению первичной конечной точки исследования. При этом существенно снизилась не только смертность больных из-за прогрессирования ХСН, но и вся сердечно-сосудистая смертность. Особенно важным обстоятельством оказалось влияние бисопролола на внезапную смертность, которая связана с развитием опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца. При этом достоверно уменьшился риск любой госпитализации, а госпитализация из-за обострения ХСН в группе лечения бисопрололом снизилась на 36%. Логичным продолжением данных событий стало и достоверное снижение риска комбинированной конечной точки «смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН» на 21%.

Исследование SENIORS [10] с высоко β 1-селективным БАБ небивололом, обладающим свойством влиять на синтез оксида азота в эндотелии сосудов, продемонстрировало достоверное снижение суммы смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций на 14%, а также незначительное снижение общей смертности на 12%. Однако, исследование SENIORS имело существенные отличия от предыдущих проектов с БАБ. Пациенты с ХСН в этом исследовании были гораздо старше и более 1/3 из них имели ФВ из левого желудочка более 35%. Вследствие этого был проведен дополнительный анализ «более молодых» пациентов в возрасте 70-75 лет. Данный анализ продемонстрировал снижение первичной конечной точки на 27%, общей смертности – на 38%, что полностью соответствовало результатам применения остальных БАБ при ХСН.

Таким образом, в четырёх крупных исследованиях, отвечающих принципам доказательной медицины, указанные БАБ показали практически одинаковое снижение риска смерти больных ХСН, а также частоту внезапной смерти и риска госпитализаций. В то же время другие БАБ, включая атенолол и метопролол

тарtrat, не показали способности улучшать прогноз больных с ХСН, в связи с чем их применение у указанной категории пациентов является нецелесообразным.

Тактика назначения БАБ у больных с ХСН. Существуют 2 тактики назначения БАБ при ХСН: традиционная и альтернативная.

Традиционная тактика применяется у больных с выраженной или «застойной» ХСН, т.е. при IIБ стадии и 3-4 ф.к. болезни. Важно помнить, что БАБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации. В большинстве случаев лечение декомпенсированной ХСН начинается с назначения ИАПФ и диуретиков. Чем ниже цифры АД, тем меньшие дозы ИАПФ назначаются, с последующим медленным титрованием дозы препарата до целевых значений или максимально переносимых. Доза диуретика подбирается таким образом, чтобы снижение веса пациента за сутки не превысило 0,8-1 кг или превышение количества выделенной жидкости над выпитой жидкостью составило 800-1000 мл. В стадию компенсации доза диуретиков (в большинстве случаев это торасемид) должна быть подобрана таким образом, чтобы вес больного оставался стабильным. И лишь после того, как больной будет выведен из состояния декомпенсации ХСН, назначаются БАБ. Подобная тактика получила название «сверху», т.е. БАБ назначаются лишь после того, как подобраны соответствующие дозировки ИАПФ и мочегонных средств.

Лечение БАБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная с 1/8 терапевтической дозы. Дозы увеличиваются медленно, не чаще 1 раза в 2 недели, а при чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц, до достижения оптимальной дозы. У каждого пациента своя оптимальная доза БАБ, которая определяется снижением ЧСС менее 70 уд/мин. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижение риска смерти больных ХСН [11].

Приводим примеры титрования доз:

- для бисопролола стартовой дозой является 1,25 мг 1 раз/сутки, как правило – утром. В этом плане очень удобной является таблетка бисопролола-кор 2,5 мг (**бидоп-кор 2,5 мг**), которая имеет риск, и таким образом пациент легко получает дозу 1,25 мг. Доза бисопролола 1,25 мг назначается в течение 2 недель, затем до 4-й недели больному назначается доза 2,5 мг, до 6-й недели – 3,75 мг, до 8-й недели – 5 мг, до 10-й недели – 7,5 мг, и к 12-й неделе – 10 мг. При снижении АД менее 85 мм рт.ст. периоды титрования могут быть увеличены с 2 до 4 недель. В этом случае целевая доза 10 мг бисопролола будет достигнута лишь через полгода после начала терапии БАБ больных с ХСН. Во многих случаях

достижение целевой дозы является невозможным ввиду развития брадикардии и гипотонии. Поэтому следует помнить, что не доза БАБ и не исходная ЧСС определяют эффективность назначения БАБ при ХСН, а снижение ЧСС менее 70 уд/мин.

- для метопролола сукцината (ЗОК) аналогичным с бисопрололом образом шаги титрования составляют: 12,5 – 25 – 50 – 75 – 100 – 200 мг 1 раз/сутки.

- для карведилола: 3,125 мг x 2 раза/сутки, затем 6,25 мг x 2 раза, 12,5 мг x 2 раза, 18,75 мг x 2 раза, 25 мг x 2 раза.

- для небиволола: 1,25 мг 1 раз/сутки, затем – 2,5 мг – 5 мг – 7,5 мг – 10 мг.

Альтернативная методика назначения БАБ при ХСН заключается в том, что препаратом первого выбора является БАБ, а затем к нему присоединяется ИАПФ. Выяснению эффективности данного порядка назначения основных средств для лечения ХСН было посвящено исследование CIBIS-III. Его целью было доказать, что стартовая монотерапия БАБ бисопрололом с последующим переводом больных на комбинацию бисопролола и эналаприла не уступает традиционному обратному порядку терапии как в предотвращении суммы смертей, так и госпитализаций. Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что первичное назначение терапии бисопрололом или эналаприлом с последующим переводом на комбинированное лечение не влияет на конечную первичную точку. Таким образом, исследование CIBIS-III подтвердило гипотезу о свободном выборе начала лечения пациентов с ХСН ИАПФ или БАБ. И всё же – какой препарат предпочесть в качестве первого выбора? Современные рекомендации свидетельствуют о том, в большинстве случаев при декомпенсации ХСН и выраженных застойных явлениях полезнее вначале применить ИАПФ с возможно более быстрым добавлением БАБ. В редких клинических ситуациях, когда преобладает выраженная тахикардия и нарушения сердечного ритма при невысоком АД, и одновременное назначение ИАПФ и БАБ затруднено, можно начинать лечение с β 1-селективного БАБ бисопролола с последующим присоединением ИАПФ. Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ менее 28% [2]. И в этих случаях следует стартовать с препарата бисопролол-кор 1,25 мг (**бидоп-кор**).

Что делать, если в процессе лечения обостряется симптоматика ХСН и/или развивается гипотония? Как уже было указано выше, в первые 2-3 недели начала лечения БАБ вследствие снижения сократительной способности миокарда может произойти обострение ХСН, что требует контроля. В этих случаях

рекомендуется: а/ некоторое увеличение дозы диуретиков б/ увеличение, если возможно, дозы ИАПФ в/ назначение малых доз сердечных гликозидов д/ снижение дозы БАБ с более медленным её титрованием в последующем. Следует избегать полной отмены БАБ, т.к. это может привести к ухудшению течения ХСН. Поэтому она должна производиться лишь при возникновении обстоятельств, указывающих на невозможность продолжения лечения. После стабилизации состояния лечение БАБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз. В исследовании В-CONVINCE было доказано, что отмена БАБ в случаях обострения ХСН не приводит к улучшению прогноза [12].

Через 2-3 недели применения БАБ при ХСН вследствие уменьшения ЧСС и увеличения длительности диастолы энергетический потенциал сердечной мышцы улучшается и происходит постепенное повышение ФВ в среднем на 7% при лечении БАБ в течение 6 месяцев. При этом нередко повышается АД вследствие улучшения сократительной способности миокарда и исчезает гипотония, препятствующая применению оптимальных доз ИАПФ и БАБ.

Таким образом, отрицательный инотропный эффект БАБ при ХСН умеренно выражен и непродолжителен. При длительном применении БАБ происходит стабилизация гемодинамики, а после третьего месяца терапии сердечный выброс увеличивается [13].

Проблема выбора БАБ при ХСН. Как было указано выше, все 4 БАБ (карведилол, небиволол, метопролол-сукцинат и бисопролол) могут быть с почти одинаковой эффективностью использованы для лечения у больных с ХСН. Однако, в большинстве случаев пациенты с данной патологией имеют выраженную коморбидность, т.е. страдают значительным количеством других болезней, из которых чаще всего встречаются сахарный диабет, бронхо-лёгочные и церебро-васкулярные заболевания. Данное обстоятельство накладывает существенный отпечаток на выбор конкретного БАБ в той или иной клинической ситуации.

Как известно, карведилол представляет собой соединение в одной молекуле неселективного β -блокатора и α -блокатора. В связи с этим данный БАБ считается препаратом выбора у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением. Его негативное влияние на углеводный и липидный обмен является минимальным или вообще отсутствует, что обусловлено наличием в препарате α -блокатора. Однако, карведилол следует принимать 2 раза в сутки, что снижает приверженность к приёму лекарства. Кроме того, приведенная выше схема

титрации карведилола при ХСН является наиболее сложной по сравнению с другими БАБ, разрешёнными при данной патологии. Нельзя не отметить и тот факт, что карведилол из всех четырёх БАБ, применяемых при ХСН, в наибольшей степени снижает эректильную функцию.

Другой БАБ с вазодилатирующими свойствами небиволол является самым высокоселективным β_1 -адреноблокатором. Его использование в наибольшей степени показано у больных с сочетанием ХСН и ХОБЛ, что наблюдается приблизительно в трети всех случаев [11], а также у больных с обструктивными заболеваниями артерий нижних конечностей. Другим позитивным моментом его применения является отсутствие влияния на эректильную функцию. В то же время небиволол показал в наибольшей степени свою эффективность у больных ХСН с сохранённой ФВ из левого желудочка, что также несколько ограничивает его применение при данной патологии.

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор метопролол сукцинат (форма ЗОК) является самым липофильным из всех применяемых в настоящее время БАБ. Данное свойство обеспечивает его глубокое проникновение в ткани и наиболее полную блокаду адренорецепторов. Однако, в клинических условиях данное «теоретическое» преимущество метопролола сукцината почти не проявляется. Кроме того, будучи высоко липофильным, метопролол проникает через гемато-энцефалический барьер и может вызывать нарушение сна, депрессию, усиление когнитивных нарушений, что особенно нежелательно у людей пожилого возраста.

Бисопролол является амфифильным БАБ, т.е. наполовину гидрофильным и наполовину липофильным. Данное свойство бисопролола обеспечивает ему 50% выведение через почки и 50% – через желудочно-кишечный тракт. Учитывая развитие у больных с ХСН нефроангиосклероза и «мускатной» печени, данный БАБ является наиболее щадящим у данной категории пациентов. Кроме того, бисопролол в наименьшей степени проникает через гемато-энцефалический барьер и в связи с этим почти не оказывает возможного негативного воздействия на ЦНС. Все вышеперечисленные свойства бисопролола обеспечивают ему наиболее частое использование в повседневной клинической практике. Кроме того, наличие таблетированной формы бисопролол-кор 2,5 мг (**бидоп-кор 2,5 мг**) является наиболее удобной для использования, особенно в начале лечения.

Фармакоэкономические исследования также подтвердили наибольшую выгоду лечения бисопрололом больных с ХСН по сравнению с другими БАБ [5]. При оценке экономической обоснованности лечения бисопрололом следует иметь

ввиду суммарную базу данных CIBIS-I и CIBIS-II, где экономия от предотвращённых госпитализаций была почти равна дополнительным тратам на приобретение бисопролола [9]. Европейское качество венгерского препарата **бидоп** фирмы «Гедеон Рихтер» с наличием всех необходимых доз, начиная с 2,5 мг (**бидоп-кор**), обеспечивает ему приоритет в применении при ХСН по сравнению с другими БАБ.

Перевод больных с неразрешённых БАБ при ХСН на рекомендованные.

Часть пациентов с ХСН в реальной практике уже может находиться на лечении не рекомендованными БАБ (чаще всего атенололом или метопрололом тартратом короткого действия). Перевод на рекомендованные БАБ следует осуществлять в соответствии с эквивалентными дозами БАБ, представленными в таблице 2.

Таблица 2. Перевод больных с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные БАБ при ХСН [2]

Уже назначенные БАБ	Бисопролол/ Небиволол	Метопролол сукцинат	Карведилол
Атенолол < 25 мг/сут	1,25 мг	12,5 мг	3,125 мг 2 р/д
Атенолол 25-75 мг/сут	2,5 мг	25 мг	6,25 мг 2 р/д
Атенолол ≥ 75 мг/сут	5 мг	50 мг	12,5 мг 2 р/д
Метопролол тартрат < 25 мг/сут	1,25 мг	12,5 мг	
Метопролол тартрат 25-75 мг/сут	2,5 мг	25 мг	6,25 мг 2 р/д
Метопролол тартрат ≥ 75 мг/сут	5 мг	50 мг	12,5 мг 2 р/д

Критерии эффективности применения БАБ при ХСН [13].

1. Повышение АД при хронической блокаде β -рецепторов – наиболее важный показатель грамотного лечения и правильного выбора доз БАБ. Гипотензия – не противопоказание к применению БАБ у больных с ХСН. Медленно титруя дозу препарата, начиная со стартовой, важно не допустить коллапса в первые дни лечения, а затем при длительной терапии добиться постепенного увеличения сердечного выброса и повышения АД.
2. Динамика ЧСС является критерием достаточности БАБ. Не исходная ЧСС, а степень её снижения при лечении БАБ (должна быть не менее 15% от исходной) должна служить ориентиром при подборе оптимальной дозы препарата.

Особенности применения БАБ при острой декомпенсации ХСН. Нередко в клинической практике декомпенсация ХСН происходит на фоне длительного

приёма БАБ, что чаще всего обусловлено присоединением какого-либо интеркуррентного заболевания, внесердечным воздействием либо недостаточным эффектом диуретической терапии. Так, в данных недавно опубликованного регистра ОРАКУЛ-РФ, посвящённого синдрому острой декомпенсации сердечной недостаточности, БАБ принимали 73,1% пациентов [14]. В этих условиях полная отмена приёма БАБ, связанная чаще всего с развитием гипотонии, является весьма нежелательной. Более рациональной тактикой представляется уменьшение на некоторое время дозы БАБ. Необходим ещё более строгий контроль за тем, какой из БАБ принимает больной, т.к. при данной патологии, как это неоднократно упоминалось выше, разрешены к применению только 4 БАБ. Кроме того, должен быть пересмотрен весь перечень препаратов, принимаемых больным. В частности, нередко в подобной ситуации больные принимают нитраты (по данным регистра ОРАКУЛ-РФ – в 29,9% случаев) или дигидропиридиновые антагонисты кальция, которые создают дополнительную гипотонию и тахикардию. Данные препараты не входят в базисную терапию ХСН и должны быть, по возможности, отменены.

При отсутствии условий для приёма БАБ, что по данным исследования SHIFT [3], где все врачи должны были предпринять попытку лечения БАБ, около 10% из 6558 больных не смогли переносить лечение БАБ, следует прибегнуть к использованию блокатора *if*-каналов ивабрадина. Данный препарат снижает ЧСС без других гемодинамических эффектов. Результаты исследования SHIFT показали, что риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с обострением ХСН снижался на 29% при отсутствии серьёзных побочных реакций. Однако, использование ивабрадина возможно только при синусовом ритме и ЧСС более 70 уд/мин. При достижении компенсации ХСН и исчезновении гипотонии должна быть предпринята попытка восстановления лечения БАБ в изолированном виде или в комбинации с ивабрадином [15].

Противопоказания к назначению БАБ при ХСН. 1. Симптомная брадикардия < 50 уд/мин 2. Симптомная гипотония < 85 мм рт.ст. 3. Бронхиальная астма и тяжёлая степень ХОБЛ 4. Тяжёлый облитерирующий эндартериит и атеросклероз нижних конечностей 5. Атрио-вентрикулярная блокада II и более степени.

Следует отметить, что каждое из перечисленных противопоказаний является относительным, а не абсолютным. Так, бессимптомная брадикардия и гипотония не входят в данный перечень. При бронхообструктивных заболеваниях и

облитеративных поражениях артерий нижних конечностей могут быть применены небиволол и бисопролол под контролем самочувствия, функции внешнего дыхания и объективных показателей сосудистого кровотока нижних конечностей. Атрио-вентрикулярные блокады любой степени при установке электрокардиостимулятора также не являются противопоказанием к назначению БАБ.

Заключение. Таким образом, в настоящее время БАБ наряду с блокаторами ИАПФ являются главными средствами лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца. По способности снижать риск заболеваемости и смертности декомпенсированных больных БАБ даже превосходят ИАПФ [2]. Непростая тактика применения БАБ при ХСН должна быть в максимально полном объеме использована в реальной клинической практике.

Литература

1. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности //Российский кардиологический журнал. 2012. №4 (102), приложение 3.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр) //Сердечная недостаточность.2013. Т.81.№7. С. 379-472.
3. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-885.
4. Гарднер Рой С., МакДонаг Тереза А., Уолкер Никола Л. Сердечная недостаточность. М.: МЕДпресс-информ. 2014. 359 с.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 532 с.
6. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело. 1993. 138 с.
7. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Lancet. 1999; 353(9169):2001-2007.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996; 334(21):1349-1355.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet.1999; 353 (9146): 9-13.

10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005; 26(3): 215-255.
11. McAlister FA, Wiebe N, Ezeowita JA et al. Meta-analysis: beta-blockers dose, heart rate reduction and death patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009; 150 (11): 784-794.
12. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009; 30 (18): 2186-2192.
13. Мареев В.Ю. Изменение принципов и результатов лечения хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С.199-268.
14. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации //Кардиология. 2015. Т.55. №5. С. 12-21.
15. Лопатин Ю.М. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой сердечной недостаточностью. Там же. С. 5-11.