

ВТОРИЧНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НАШИ ВОЗМОЖНОСТИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: наши возможности в реальной клинической практике

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

Освещаются актуальные вопросы вторичной медикаментозной профилактики наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: вторичная профилактика, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2012;8(6):788–797

Secondary pharmacological prevention of cardiovascular diseases: our ability in clinical practice

E.V. Filippov*, S.S. Yakushin

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. Stroykova ul. 96, Ryazan, 390026 Russia

The most pressing issues of the secondary drug prevention of the most common cardiovascular diseases are focused. These are arterial hypertension, stable ischemic heart disease, chronic heart failure.

Key words: secondary prevention, arterial hypertension, chronic heart failure, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):788–797

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.philippov@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения как развитых, так и особенно развивающихся стран. Количество пациентов с ССЗ в мире в настоящее время составляет приблизительно 100 миллионов человек, у 35 миллионов пациентов ежегодно развивается острый коронарный синдром или цереброваскулярное событие [1].

В Российской Федерации в 2010 г. было зарегистрировано 32435800 пациентов с ССЗ, из которых умерли 1151900 человек (рис. 1, 2) [2]. По сравнению с другими странами в России смертность от ССЗ остается одной из самых высоких.

Негативные данные статистики диктуют создание и внедрение в практику здравоохранения подходов, направленных не только на лечение, но и на профилактику ССЗ. Новый федеральный закон «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» регламентирует профилактическое направление как приоритетный проект в нашей стране.

Хорошо известными стратегиями для профилактики ССЗ являются следующие: популяционная стратегия; стратегия высокого риска; стратегия вторичной профилактики [3]. При использовании любой из них необхо-

димы рекомендации по соблюдению основ здорового образа жизни: рационального питания, отказа от курения, оптимальной физической нагрузки, умеренного потребления алкоголя [3, 4]. Стратегия же вторичной профилактики, помимо раннего выявления и коррекции факторов риска, предполагает и медикаментозное лечение пациентов, уже имеющих ССЗ. Профилактические мероприятия в этой группе должны проводиться наиболее активно и быть направлены на предупреждение осложнений и смертельных исходов [5].

Появившиеся в последние годы лекарственные препараты могут значительно снизить риск смерти пациента при их регулярном приеме, однако до последнего времени частота использования этих препаратов в различных странах мира была неуточнена. Исследование PURE (2011), проводившееся в разных регионах мира, показало, что она может различаться до нескольких раз, несмотря на существующие единые стандарты. Так, например, частота назначения антиагрегантов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в Северной Америке и Европе составляла 55,4%, а в Китае — 15,5%, статинов — 56,7% и 2,0%, соответственно [1]. Те же тенденции сохраняются и при разделении стран по степени экономического развития (рис. 3). В отдельных работах приводятся и данные по РФ о недостаточном использовании медикаментозных препаратов для улучшения прогноза при кардиологической патологии [3]. Например, частота назначения статинов, по данным Российской части исследования ATP (Angina Treatment Pattern), была менее 30% [3].

Сведения об авторах:

Филиппов Евгений Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

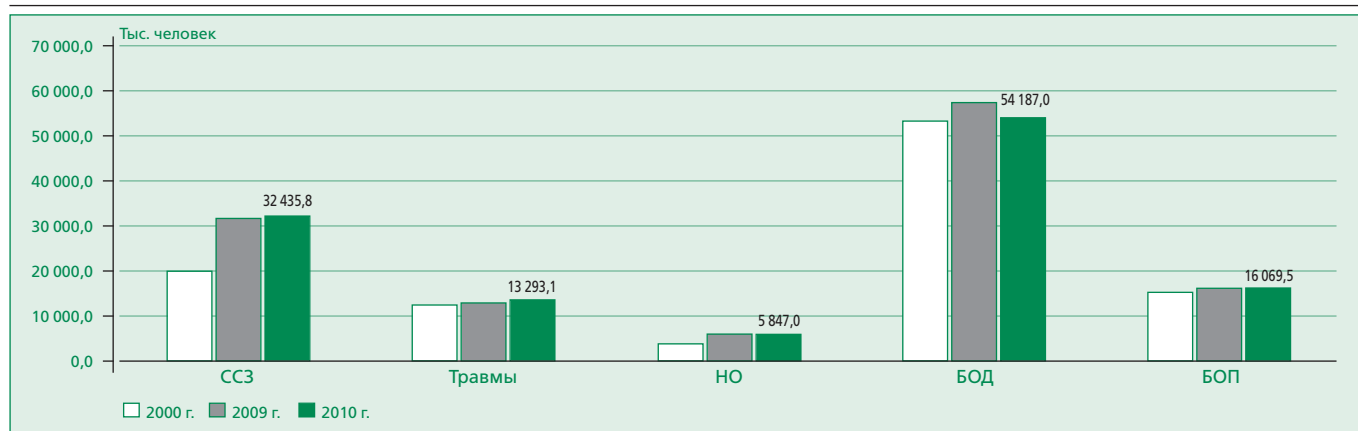


Рис. 1. Заболеваемость населения по основным классам болезней за 2010 г. [2]

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; Травмы — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; НО — новообразования; БОД — болезни органов дыхания; БОП — болезни органов пищеварения

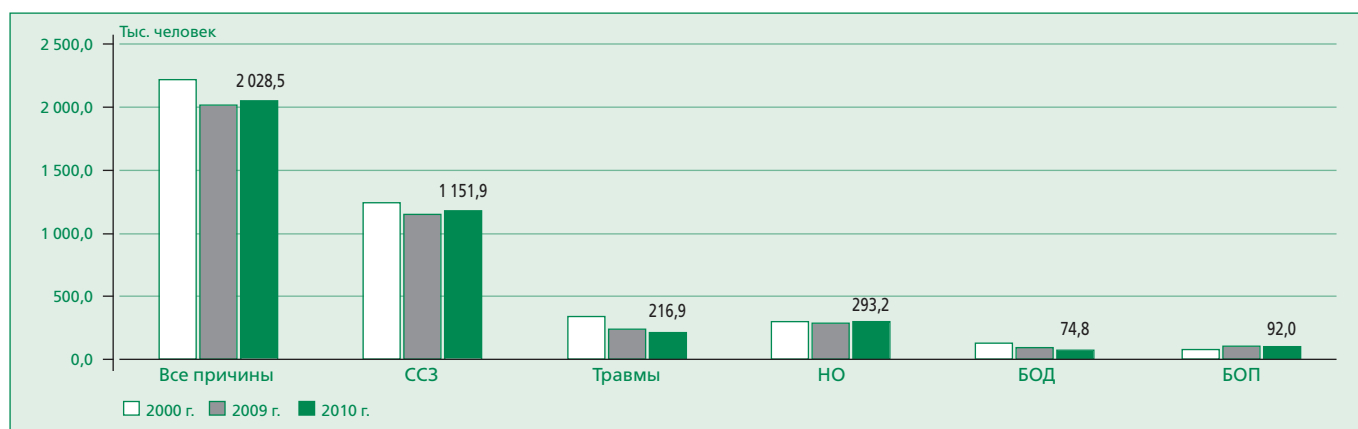


Рис. 2. Смертность населения по основным классам причин смерти за 2010 г. [2]

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; Травмы — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; НО — новообразования; БОД — болезни органов дыхания; БОП — болезни органов пищеварения

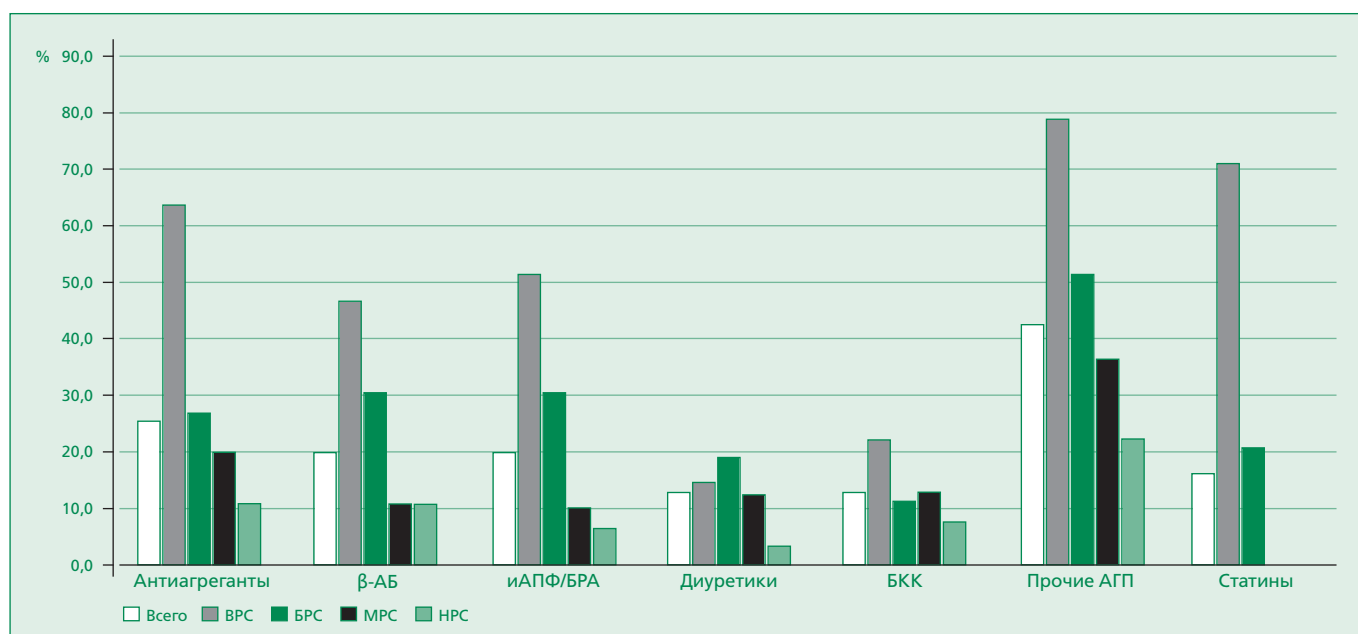


Рис. 3. Использование различных групп лекарственных препаратов у пациентов с доказанной ИБС в зависимости от экономического развития стран (адаптировано из [1], данные представлены в процентах)

ВРС — высоко-развитые страны; БРС — быстро развивающиеся страны; МРС — медленно развивающиеся страны; НРС — низко-развитые страны; β-АБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АГП — антигипертензивные препараты

С другой стороны, уже на протяжении ряда лет существует выражение «лекарства, спасающие жизнь» (Life Saving Drug), появился термин «оптимальная медикаментозная терапия». Поэтому в данной работе нам хотелось акцентировать внимание на актуальных вопросах использования медикаментозной терапии в реальной клинической практике с целью вторичной профилактики ССЗ.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных ССЗ заболеваний в мире. В последние десятилетия, благодаря клиническим исследованиям (КИ), показаны возможности эффективно-го медикаментозного лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ. Среди всех лекарственных средств, используемых для лечения АГ, свою эффективность в профилактике осложнений и улучшении прогноза доказали ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы (β -АБ) и диуретики.

Ингибиторы АПФ

Многочисленные КИ показали значимые результаты эффективности ИАПФ в предотвращении сердечно-сосудистых катастроф [6]. Однако все они были получены в группе пациентов высокого риска. Кроме того, не все пациенты, включенные в эти исследования, имели АГ, либо при рандомизации ИАПФ/плацебо давались дополнительно к другим антигипертензивным препаратам (АГП). По результатам этих КИ создавались мета-анализы эффективности антигипертензивной терапии. Это привело к некоторому смещению результатов исследований. Так, например, рамиприл оказался эффективнее трандолаприла в профилактике сердечно-сосудистых событий [7,8]. Однако, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 28% пациентов получали липид-снижающие препараты, 39% — β -АБ и 76% — ацетилсалициловую кислоту (АСК), при этом абсолютный риск первичных исходов в группе плацебо составил 39,4 событий на 1000 пациенто-лет [7]. В КИ PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) использование тех же групп препаратов уже составило 70%, 60% и 90%, соответственно, а абсолютный риск в группе плацебо был равен 21,1 событий на 1000 пациенто-лет [8]. Эти данные демонстрируют, как отбор пациентов и сопутствующая терапия могут существенно влиять на результаты исследований по эффективности ИАПФ. Тем не менее, в международные и российские Рекомендации по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий при хронической ИБС входят рамиприл и периндоприл [по ре-

зультатам исследования EUROPA (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease)]. Несколько мета-анализов показали, что ИАПФ эффективны в профилактике сердечно-сосудистых событий (в первую очередь — ИБС) независимо от уровня снижения АД, однако, это спорное утверждение [9]. Например, в КИ ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), где сравнивался рамиприл и телмисартан, было показано, что ИАПФ не имели никаких дополнительных преимуществ по снижению сердечно-сосудистых осложнений при сравнении с БРА, помимо снижения АД [10]. Также это исследование доказало, что нет значимого изменения количества ССО при использовании комбинации рамиприла и телмисартана, несмотря на немного большее снижение АД в этой группе пациентов.

В 2012 г. был опубликован мета-анализ (158998 пациентов), который показал, что прием ИАПФ ассоциируется с 10% снижением риска смерти от любых причин у пациентов с АГ по сравнению с другими группами антигипертензивных препаратов (β -АБ, антагонисты кальция, диуретики). В то же самое время БРА не продемонстрировали такого влияния на общую смертность ($p=0,036$) [11].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Большинство КИ проводились на пациентах высокого риска, где БРА добавлялись к стандартной терапии [10,12,13]. КИ LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), MOSES (The Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nifedipine for Secondary Prevention), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) и другие доказали эффективность БРА в предотвращении ССО у пациентов с АГ [14–17]. КИ ONTARGET продемонстрировало, что БРА не хуже ИАПФ, а два плацебо-контролируемых КИ не выявило разницы между двумя группами препаратов, кроме влияния на снижение АД и переносимость [10,18].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

КИ, проведенные в середине 90-х годов, продемонстрировали, что положительное влияние БКК на риск ССО сравнимо с другими антигипертензивными препаратами. В профилактике первого инсульта инициальная терапия БКК несколько лучше (но не значимо), чем терапия диуретиками, и не зависит от уровня снижения АД [9,19–21]. Исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) показало, что в группе амлодипина центральное давление снижалось лучше, чем в группе атенолола [22], а снижение сердечно-сосудистой смертности составило 24%. Однако, несмотря на эти положительные эффекты БКК, их ис-

пользование ассоциируется с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9,19–21].

Диуретики и бета-адреноблокаторы

С начала 90-х годов было проведено огромное количество КИ и мета-анализов, которые доказали эффективность диуретиков и β -АБ в снижении АД и риска ССО. Среднее снижение риска развития инсульта в этих КИ составило $42 \pm 6\%$, в то время как риск ИБС снижался лишь на $14 \pm 5\%$ [23]. Это может быть связано с использованием «старых» препаратов в ранних КИ. Мета-анализ этих и последующих КИ показал, что применение диуретиков как инициальных препаратов для лечения АГ может увеличивать риск развития сахарного диабета, а использование β -АБ (особенно атенолола) у пациентов с АГ по сравнению с другими препаратами было значимо менее эффективным для профилактики большинства сердечно-сосудистых событий. Это привело к тому, что в последних Британских рекомендациях по лечению АГ β -АБ и диуретики стоят на последних ступенях терапии [24–26]. Однако исследования, завершившиеся в последнее время, показали, что диуретики снижают риск развития ХСН независимо от уровня снижения АД [27]. Таким образом, место диуретиков в терапии АГ видимо еще будет пересмотрено.

Комбинированная терапия

В настоящее время проведено небольшое количество КИ, целью которых было сравнение различных комбинаций антигипертензивных препаратов в отношении снижения риска ССО. Так, в исследовании ONTARGET комбинация рамиприла и телмисартана в полной дозе лучше снижала АД и не выигрывала по улучшению прогноза по сравнению с монотерапией, но при этом увеличивались количество нежелательных явлений и риск развития хронической болезни почек по сравнению с рамиприлом [10,13]. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) сравнивались комбинации «беназеприл+гидрохлортиазид» и «беназеприл+амлодипин» у пациентов высокого риска. Снижение АД в обеих группах было очень хорошим, но более выраженным в группе с амлодипином, где также отмечалось значимо меньше ССО [28]. Но остаются нерешенными вопросы, связано ли это с выбором диуретика, ИАПФ и/или выбором доз препаратов при планировании КИ, и как бы это повлияло на исходы.

КИ ASCOT продемонстрировало преимущество «новой» комбинации БКК и ИАПФ (амлодипин+периндоприл) по сравнению со «старой» — β -АБ и тиазидный диуретик (атенолол+бендрофлуметиазид). При

длительном приеме амлодипина с периндоприлом риск ССО снижался на 16%, инсульта — на 23%, смерти — на 11% [22].

Таким образом, достижение и удержание целевого АД с использованием доказанных медикаментозных средств в течение длительного времени у пациента с АГ будет способствовать снижению риска кардиоваскулярных осложнений.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

ИБС является ведущей причиной смертности в экономически развитых и развивающихся странах. Так, в странах с высоким уровнем дохода ежегодно от ИБС погибает 1,42 млн человек [31], а затраты на лечение этого заболевания только в США составляют 165,4 млн долларов [24]. Это привело к тому, что огромное внимание уделяется не только лечению острых форм ИБС, но и их профилактике.

Поскольку стабильная ИБС составляет значительную часть среди всех форм ишемической болезни сердца [32], вторичная профилактика с использованием медикаментозной терапии направлена, прежде всего, на нее. Основной задачей профилактики в данном случае является предупреждение развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной коронарной смерти, развития и прогрессирования ХСН.

Антиагреганты

Прием АСК пациентами со стабильной стенокардией позволяет снизить риск неблагоприятных исходов на 25%. В мета-анализе продемонстрировано снижение смертности и нефатальных сердечно-сосудистых событий не только у пациентов со стенокардией, но и с перенесенным ОИМ, инсультом, аорто-коронарным шунтированием, стентированием и периферическим атеросклерозом [33]. Так, КИ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), которое проводилось на пациентах с подтвержденным ОИМ (17187 человек), показало снижение ранней сердечно-сосудистой смертности на 11,8% (162,5 мг аспирина против плацебо) [34]. В ряде КИ было выявлено, что увеличение дозы АСК (более 75 мг/сут) не приводит к дополнительному снижению риска ССО, но повышает риск желудочно-кишечных кровотечений [35,36].

АТС-анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration analysis) продемонстрировал, что другие антиагреганты у пациентов со стабильной ИБС по сравнению с АСК не имеют дополнительных преимуществ [33]. Однако, исследование CAPRIE, включившее 19185 пациентов выявило, что клопидогрел оказался значимо лучше в предотвращении нефатального ОИМ [37]. Фармакоэкономический анализ четырех исследований показал, что возможно использование клопидогрела вместо АСК у пациентов с доказанной ИБС [38,39]. Это сделало

возможным включение клопидогрела в Девятые рекомендации по первичной и вторичной профилактике тромбоза наравне с АСК (IA класс) [40].

Комбинация АСК и клопидогрела также незначимо снижала риск ОИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС по сравнению с только аспирином, [41]. Однако стратегия двойной антиагрегантной терапии, абсолютно оправданная при остром коронарном синдроме, коронарном шунтировании и т.д. [35] пока не нашла своего подтверждения при стабильной ИБС.

Согласно Российским Рекомендациям АСК следует принимать всем пациентам с ИБС. Рекомендуются низкие дозы — 75–100 мг/сут. Если у пациента имеется к нему резистентность или противопоказания, следует назначать клопидогрел [41]. В случае резистентности к клопидогрелу следует рассмотреть вопрос о назначении новых препаратов: ривароксабана, тикагрелора, празугрела, цилостазола (не все зарегистрированы в РФ и имеют зарегистрированное показание «стабильная ИБС»). Дипиридамол в профилактике ССО у пациентов со стабильной ИБС не используется. Это связано с его меньшей антиагрегантной активностью (по сравнению с аспирином) и «синдромом обкрадывания» [41].

Бета-адреноблокаторы

В ряде КИ была продемонстрирована эффективность β-АБ в уменьшении смертности в группе пациентов, перенесших ОИМ. По данным мета-анализа, снижение смертности в этой группе пациентов составило 23% [42]. Длительный прием β-АБ также уменьшает риск повторных ишемических событий. Перекрестные КИ доказали, что с увеличением дозы растет и эффективность данной группы препаратов, что связано не только с уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), но и с положительным влиянием на диастолическую и эндотелиальную функцию левого желудочка [42]. Данные регистров показывают, что назначение β-АБ всем пациентам, перенесшим первый ОИМ, ежегодно позволяет предотвращать 62000 повторных ОИМ и не менее 72000 смертей от ИБС в мире [43].

Ингибиторы АПФ

ИАПФ наиболее эффективны у пациентов с высоким риском ишемических событий. Использование ИАПФ у пациентов, перенесших ОИМ, снижает риск смерти на 7% в течение 30 дней, а у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после ОИМ — на 26% [42]. Мета-анализ шести рандомизированных КИ показал, что при длительном применении этой группы препаратов риск ССО снижается на 22% [42,44], при этом наибольшая прогностическая эффективность показана при наличии систолической дисфункции или ХСН и при сахарном диабете. Также

доказана польза ИАПФ у пациентов с сахарным диабетом, даже в отсутствие дисфункции левого желудочка. У пациентов со стабильной ИБС из всех ИАПФ в первую очередь должны использоваться рамиприл (НОРЕ) и периндоприл (EUROPA) [42,45].

Статины

Использование статинов во вторичной профилактике ИБС позволяет снизить риск смерти на 30% (КИ 4S с симвастатином) [46]. Наибольшая польза этих препаратов была получена у пациентов с обструктивной ИБС [47]. Мета-анализ четырех крупных КИ показал, что агрессивная терапия статинами эффективнее в предотвращении ОИМ, инсульта или любого другого ССО, чем назначение стандартных доз этих препаратов [42]. Также по результатам КИ рекомендуется раннее назначение статинов у пациентов, перенесших ОИМ или реваскуляризацию [41,48]. Мета-анализ 26 КИ (170000 пациентов) со статинами не выявил связи между приемом этих препаратов и развитием злокачественных опухолей, также не было выявлено связи между уровнем снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и количеством опухолей [49]. По анализу стоимость–эффективность статины занимают одно из первых мест во вторичной профилактике ИБС [50].

Таким образом, статины необходимо назначать всем пациентам с ИБС, независимо от уровня холестерина в крови. Целевым уровнем общего холестерина является 4,0 ммоль/л, ХС ЛПНП — 1,8 ммоль/л (у пациентов высокого риска) [5,41].

Мета-анализ Gutierrez J. (2012) показал, что статины эффективны во вторичной профилактике ССО и у мужчин и у женщин. И если риск снижения кардиоваскулярных событий у мужчин и женщин одинаково достоверен, то риск инсульта и всех случаев смерти у женщин снижается незначимо (табл. 1) [51]. Это могло быть связано с тем, что количество женщин в мета-анализе не превышало 20%. Тем не менее, все существующие на сегодняшний день рекомендации поддерживают использование статинов у всех пациентов с ИБС, независимо от пола.

Также после опубликования данных КИ SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) взгляд на применение сим-

Табл. 1. Влияние приема статинов на исходы в зависимости от пола (отношение шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ)) [51]

Исходы	Мужчины	Женщины
Кардиоваскулярные события	0,82 (0,78–0,85)	0,81 (0,74–0,89)
Все случаи смерти	0,79 (0,72–0,87)	0,92 (0,76–1,13)
Инсульт	0,81 (0,72–0,92)	0,92 (0,76–1,10)

Табл. 2. Дозы симvastатина и риск рабдомиолиза (по данным КИ SEARCH) [52]

Статины	Использование (человеко-лет)	Подтвержденный рабдомиолиз (n)	Инцидентность на 100000 человеко-лет
Симвастатин <20 мг/сут	21 832	0	0
Симвастатин 20–39 мг/сут	75 082	4	5,3
Симвастатин 40–79 мг/сут	56 703	8	14,1
Симвастатин 80 и более мг/сут	16 876	1	64,8
Все дозировки	170 605	23	13,5
Другие статины	116 540	6	5,2
Все статины	286 756	29	10,1

вастатина изменился (табл. 2). По результатам этого исследования FDA выпустило ограничение по его использованию в дозе, превышающей 40 мг/сут из-за высокого риска рабдомиолиза и миопатий. В случае если не удастся добиться целевых уровней холестерина на дозе симвастатина 40 мг/сут, рекомендовано перевести пациента на другой препарат (аторвастатин или розувастатин) [52,53].

Таким образом, использование вышеперечисленных четырех классов медикаментозных средств уже на протяжении более шести лет является доказанным с позиций вторичной профилактики при стабильной стенокардии, тем не менее, частота использования, длительность назначения и дозировки β -АБ, статинов, и, в меньшей степени ИАПФ, остаются в РФ не на должном уровне, что не позволяет говорить об оптимальной медикаментозной терапии, соответственно, и о вторичной профилактике при данном состоянии.

Хроническая сердечная недостаточность

ХСН, в отличие от большинства ССЗ, становится все более распространенной, особенно у пожилых пациентов. В настоящее время количество пациентов с ХСН составляет 6,5 млн пациентов в Европе, 5 млн – в США, 2,4 млн – в Японии. Ежегодно во всем мире регистрируют 1 млн новых случаев ХСН. Только в США госпитализируется 1 млн пациентов в год. Каждый третий из этой группы имеет повторную госпитализацию в течение 90 дней после выписки из стационара [42].

В России, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, страдают ХСН 7,9 млн человек, из них терминальную стадию заболевания имеют 2,4 млн пациентов. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год [54].

К пациентам высокого риска развития ХСН относят пациентов с АГ, ИБС, сахарным диабетом, семейным анамнезом кардиомиопатий, ожирением, использующих кардиотоксины (например, доксирубицин) [31,41,42].

За последние 40 лет терапия ХСН значительно эволюционировала, и в настоящее время определен спи-

сок лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с этой тяжелой патологией[54].

Ингибиторы АПФ

Появление ИАПФ в кардиологической практике позволило значительно снизить смертность пациентов от ХСН. За счет вазодилатации и нейрогуморальных эффектов ИАПФ не только положительно влияют на прогноз, но и позволяют улучшить клиническое состояние пациентов, переносимость физических нагрузок, а также снизить количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Первым КИ, доказавшим влияние ИАПФ на смертность, стало КИ CONSENSUS (Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) с эналаприлом. Через 6 мес общая смертность в группе лечения (по сравнению с группой плацебо) снизилась на 27% [29]. При сравнении различных доз ИАПФ у пациентов с ХСН в ходе КИ ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) с лизиноприлом было выявлено, что комбинированная конечная точка (общая смертность+госпитализация по любой причине) была ниже в группе высоких доз препарата, снижение относительного риска составило 0,88 ($p=0,002$) [41,54].

ИАПФ должны получать все пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ и после перенесенного инфаркта миокарда. ИАПФ доказали свою эффективность в профилактике ХСН у пациентов высокого риска с ИБС, сахарным диабетом, АГ. При этом дозировки ИАПФ должны быть оттитрованы до максимально переносимых доз. От 10 до 20% пациентов имеют нежелательные явления при приеме этой группы препаратов, наиболее частый побочный эффект – кашель. Тогда ИАПФ должен быть заменен на БРА. ИАПФ должны быть назначены всем пациентам с ХСН, не имеющим противопоказаний в целевых дозах [54].

Бета-адреноблокаторы

Добавление β -АБ к ИАПФ и диуретикам позволяет значительно снизить смертность у пациентов с ХСН. Первые доказательства эффективности β -АБ были получены в 1979 г. [29]. При добавлении этой группы препара-

Табл. 3. Риск развития злокачественных опухолей в зависимости от группы препаратов (адаптировано из [55])

Группа	Доля опухолей (%)	ОШ	Опухоль-связанные смерти (%)	ОШ
Плацебо	2,02	1,00	1,32	1,00
БРА	2,04	1,01	1,33	1,00
ИАПФ	2,03	1,00	1,25	0,95
β-АБ	1,97	0,97	1,23	0,93
БКК	2,11	1,05	1,27	0,96
Диуретики	2,02	1,00	1,30	0,98
ИАПФ+БРА	2,30	1,14	1,45	1,10
Другие	1,95	0,97	1,43	1,08

ОШ – отношение шансов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; β-АБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов

тов к дигоксину и диуретикам у пациентов с дилатационной кардиомиопатией выживаемость за трехлетний период возрастала и составила 52% (в группе плацебо – 10%). В дальнейшем КИ CIBIS II, MERIT-HF, COMET, COPERNICUS подтвердили эффективность бисопролола, карведилола и метопролола сукцината в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [27].

Бета-адреноблокаторы должны получать пациенты со сниженной ФВ ЛЖ. Сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и периферический атеросклероз не являются абсолютным противопоказанием к использованию β-АБ у пациентов с ХСН. Кроме того, β-АБ могут использоваться у пациентов с ХСН 4 ФК, они назначаются при выписке из стационара или в поликлинике, когда состояние пациента стабильное. β-АБ и ИАПФ должны быть назначены всем пациентам с ХСН [3,27,41,54].

Блокаторы рецепторов ангиотензина

В ряде ранних КИ было показано, что БРА превосходят ИАПФ по влиянию на конечные точки [54]. Однако последующие исследования данное преимущество не подтвердили. Так, например, в последних Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности БРА рекомендованы всем пациентам с ФВ ЛЖ<40% и непереносимостью ИАПФ из-за кашля с целью уменьшения риска госпитализации и преждевременной смерти (класс I, уровень А), а также пациентам с ФВ ЛЖ<40%, симптомами ХСН 2–4 ФК и непереносимостью антагонистов рецепторов альдостерона с целью уменьшения риска госпитализаций, несмотря на лечение ИАПФ (класс I, уровень А) [27]. Из всех БРА, как наиболее исследованные, рекомендуются валсартан (Val-HeFT, VALIANT), кандесартан (CHARM Alternative, CHARM Added) и лозартан (ELITE, HEAAL, OPTIMAAL) [27].

Добавление БРА к ИАПФ способно несколько улучшить прогноз пациентов, однако, при этом может воз-

растать риск развития онкологических заболеваний (табл. 3) [55]. В настоящий момент это является предметом дискуссии, так как целый ряд КИ доказал отсутствие канцерогенного эффекта у БРА при их длительном регулярном приеме [27].

Диуретики

Больших КИ, изучающих влияние диуретиков на выживаемость пациентов с ХСН, не проводилось. Одним из небольших исследований было КИ TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure Study), включившее 1377 пациентов с застойной ХСН, которое показало, что применение торасемида (778 человек) по сравнению с другими диуретиками (фуросемид – 527 человек, остальные диуретики – 72) значительно снижало общую и сердечно-сосудистую смертность. Поэтому эта группа препаратов используется как обязательная для лечения застойной ХСН [56]. Применение диуретиков приводит к быстрому исчезновению одышки и улучшению переносимости физической нагрузки [27,54].

Антагонисты рецепторов альдостерона

Добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии позволяет снизить смертность у пациентов с застойной ХСН. Так, добавление спиронолактона к ИАПФ, диуретикам и дигоксину у пациентов 3–4 ФК и ФВ ЛЖ <35% (КИ RALES) позволило снизить риск смерти на 70% (смертность в группе спиронолактона – 34,6%, плацебо – 45,9%). В КИ EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), включившем 2737 пациентов с ХСН 2 ФК и ФВ ЛЖ<30%, в группе эплеренона было достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых причин в течение 21 мес наблюдения на 24% по сравнению с плацебо [27,41,54].

Таким образом, антагонисты альдостерона принадлежат к основной группе препаратов для лечения и улучшения прогноза при ХСН и назначаются пациентам с выраженной ХСН (2–4 ФК) и недавно перенесенным

ОИМ, либо имеющим дисфункцию ЛЖ (ФВ < 35%) или сахарный диабет (класс I, уровень A) [54].

Сердечные гликозиды

Дигоксин является нейрогормональным препаратом, ингибирующим натрий-калиевую АТФазу. В кардиомиоцитах эта ингибция приводит к увеличению сократимости, в ЦНС — к снижению симпатического ответа, в почках — к снижению выброса ренина. Ряд КИ (в т.ч. DIG) продемонстрировал снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН при назначении дигоксина [57,58]. Такого же влияния данного препарата на выживаемость доказать не удалось.

В настоящее время дигоксин должен использоваться только у пациентов с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ <45% на фоне приема стандартной лекарственной терапии (класс IIb, уровень B) или у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью урежения ЧСС как альтернативный вариант β-АБ (класс I, уровень A) [54].

Ивабрадин

Еще одним направлением в лечении пациентов с ХСН является уменьшение ЧСС. В КИ SHIFT (Ivabradine and outcomes in chronic heart failure), где изучался ивабрадин у пациентов с ХСН 2–4 ФК, было показано, что количество госпитализаций при его приеме снижается на 26%; также препарат улучшал функцию левого желудочка и качество жизни [59].

Ивабрадин внесен в новые Европейские Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012) как рекомендованный (IIa, B) пациентам с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ ≤ 35% и ЧСС ≥ 70 ударов в минуту, несмотря на терапию β-АБ, ИАПФ и антагонистами рецепторов альдостерона [27].

Омега-3-полиненасыщенные кислоты (ПНЖК)

Первым КИ, доказавшим положительное влияние на прогноз ПНЖК у пациентов с ХСН, было КИ GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca — Heart Failure study). В КИ было включено 6975 пациентов с ХСН 2–4 ФК и ФВ ЛЖ <40%. После коррекции по ковариатам было выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций на 10% и 7%, соответственно.

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности ПНЖК могут быть назначены с целью снижения риска смерти и кардиоваскулярной госпитализации пациентам, принимающим ИАПФ/БРА, β-АБ и антагонисты

альдостерона (IIb класс, уровень доказательности B) [27].

Новые лекарственные препараты во вторичной профилактике ХСН

Учитывая положительные эффекты нейрогормональной блокады на течение ХСН и исходы, предпринимаются попытки использования новых групп лекарственных препаратов (прямых ингибиторов ренина, ингибиторов вазопептидаз, ингибиторов неприлизина и антагонистов вазопрессиновых рецепторов) в лечении ХСН.

КИ ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) показало положительное влияние прямого ингибитора ренина алискирена на снижение уровня натрий-уретического пептида, однако, в КИ ASPIRE (Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling) не удалось доказать, что использование этого препарата влияет на ремоделирование ЛЖ. В настоящее время идут КИ, призванные ответить на вопрос, как влияет алискирен на конечные точки — он один и при совместном использовании с ИАПФ [62].

В КИ EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart failure: Outcome Study With Tolvaptan) с толваптаном (антагонист вазопрессиновых рецепторов) было показано, что в течение 60 дней этот препарат улучшал клиническое состояние пациента, но не влиял на сердечно-сосудистую и общую смертность и количество госпитализаций [63].

В небольших КИ (45 пациентов) показано положительное влияние силденафила на клиническое состояние пациентов, гемодинамику, ремоделирование левого желудочка и качество жизни. В настоящее время проходит КИ RELAX (Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure), где изучается влияние силденафила на диастолическую дисфункцию левого желудочка [64].

Комбинированная терапия ХСН

Само по себе лечение ХСН предполагает использование только комбинированной терапии (подавляющему большинству пациентов, как минимум, должны быть назначены ИАПФ и β-АБ). На фоне ее применения врач вправе ожидать снижения риска смерти у пациента в течение 2 лет. Данные, полученные из регистра IMPROVE-HF, показали, что использование только ИАПФ и β-АБ у пациентов с ХСН за 24 мес снизило риск смерти на 63% (табл. 4 и 5) [65].

Следует отметить, что не только прием лекарственных препаратов, но и обучение пациента играет важную роль в профилактике при ХСН. Образовательные программы для пациентов могут снизить

Табл. 4. Влияние лекарственных препаратов на смертность в течение 24 мес (IMPROVE-HF, адаптировано из [65])

Терапия	ОШ (95% ДИ)
ИАПФ/БРА	0,56 (0,47–0,67)
β-АБ	0,42 (0,34–0,52)
Антагонисты альдостерона	1,05 (0,74–1,51)
Антикоагулянты при ФП	0,73 (0,57–0,95)
Обучение при ХСН	0,73 (0,62–0,85)

риск неблагоприятных исходов на 27% [65]. Российская образовательная программа ШАНС продемонстрировала достоверное уменьшение количества повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и снижение смертности больных с 13% до 8,3% ($p=0,044$) [54].

Заключение

Подводя некоторые итоги по применению лекарственных препаратов для вторичной профилактики при основных ССЗ, также необходимо обратить внимание на следующие моменты. Кроме выбора группы лекарственных средств и, собственно, лекарственного препарата, для улучшения прогноза при ССЗ большое значение имеет:

- использование оптимальных дозировок для достижения целевых уровней АД, холестерина, ЧСС и других показателей;
- длительность, а, точнее, постоянство медикаментозной терапии (без перерывов и «лекарственных каникул»);
- комбинированная лекарственная терапия с учетом наличия сопутствующей кардиологической и другой коморбидной патологии;

Табл. 5. Кумулятивный эффект комбинированной терапии ХСН в течение 24 мес (IMPROVE-HF, адаптировано из [65])

Терапия	ОШ (95% ДИ)	p
β-АБ	0,61 (0,51–0,72)	<0,0001
β-АБ + ИАПФ	0,37 (0,29–0,46)	<0,0001
β-АБ + ИАПФ + ИКД	0,24 (0,19–0,32)	<0,0001
β-АБ + ИАПФ + ИКД + обучение при ХСН	0,19 (0,14–0,25)	0,0038
β-АБ + ИАПФ + ИКД + обучение при ХСН + антикоагулянты при ФП	0,17 (0,12–0,23)	0,1388
β-АБ + ИАПФ + ИКД + обучение при ХСН + антикоагулянты при ФП + РСТ	0,19 (0,13–0,28)	0,1208

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор;
РСТ – ресинхронизирующая терапия

- отсутствие «резистентности» у врача и повышение приверженности пациента к медикаментозной терапии с широким использованием образовательных программ, которые пока недоступны основной массе кардиологических больных.

Только с учетом использования данных подходов оптимальной медикаментозной терапии на практике можно будет говорить об эффективной вторичной медикаментозной профилактике при ССЗ. Таким образом, использование лекарственных препаратов с доказанной эффективностью во вторичной профилактике ССЗ позволит снизить риск смерти пациентов, увеличить их выживаемость, а также избежать многих ССО, что, в конечном итоге, приведет к снижению затрат на здравоохранение.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378(9798):1231–43.
2. Russian statistical year 2011: Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2011. Russian (Российский статистический ежегодник 2011: Статистический сборник. М.: Росстат; 2011).
3. Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular disease: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
4. Yakushin S.S., Filippov E.V. Prevention of cardiovascular disease: a course on healthy lifestyle. *Vrach* 2011; 9(21):2–7. Russian (Якушин С.С., Филиппов Е.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: курс на здоровый образ жизни. Врач 2011; 9(21):2–7).
5. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2011; 10(6) suppl 2: 1–64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6) Приложение 2: 1–64).
6. Remuzzi G., Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet* 2006; 368(9535):555–556.
7. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145–53.
8. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20):2058–68.
9. Elliott W.J., Jonsson M.C., Black H.R. Management of hypertension: is it the pressure or the drug? *Circulation* 2006; 113:2754–2774.
10. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547–59.
11. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16):2088–97.
12. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Telmisartan Randomised Assessment in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1174–83.
13. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359(12):1225–37.
14. Dahlöf B., Devereux R., de Faire U. et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in LIFE in Hypertension study: rationale, design, and methods. *Am J Hypertens* 1997; 10(7 Pt 1):705–13.
15. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention. *Stroke* 2005; 36(6):1218–26.

16. Katanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30(10):1203–12.
17. Suzuki H., Kanno Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005; 28(4):307–14.
18. Mann J.E., Schmieder R.E., McQueen E.F. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9638):547–53.
19. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305–15.
20. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46(2):386–92.
21. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395):1527–35.
22. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895–906.
23. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335(8693):827–38.
24. Elliott W.J., Meier P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557):201–7.
25. Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):563–72.
26. NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Available at: <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>. Date of access: 14.05.2012.
27. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. Acute and Chronic Heart Failure 2012. ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2012;33;1787–1847.
28. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23):2417–28.
29. Blumenthal R.S., Foody J.A., Wong N.D. et al. Preventive cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011.
30. The top 10 causes of death. Fact sheet of WHO №310. June 2011. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index.html>. Date of access: 14.05.2012.
31. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1):e2–e220.
32. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1–45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1–45).
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71–86.
34. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607):349–60.
35. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32:2999–3054.
36. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376(9748):1233–43.
37. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348(9038):1329–39.
38. Sarasin F.P., Gaspoz J.M., Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med* 2000; 160(18):2773–8.
39. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1706–17.
40. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (2 suppl): e637S–e668S.
41. The draft of National Guidelines on the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <http://scardio.ru/recommendations/approved00349/default.asp>. Date of access: 14.05.2012. Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Проект рекомендаций. <http://scardio.ru/recommendations/approved00349/default.asp>. Дата доступа: 14.05.2012).
42. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., Libby P. eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
43. Phillips K.A., Shlipak M.G., Coxson P. et al. Health and economic benefits of increased beta-blocker use following myocardial infarction. *JAMA* 2000; 284(21):2748–54.
44. Tokmakova M., Solomon S.D. Inhibiting the renin-angiotensin system in myocardial infarction and heart failure: Lessons from SAVE, VALIANT and CHARM, and other clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21(4):268–72.
45. Baker W.L., Coleman C.I., Kluger J. et al. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151(12):861–71.
46. Cram J., Jespersen J. et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383–9.
47. Arnold S.V., Spertus J.A., Tang F. et al. Statin use in outpatients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124(22):2405–10.
48. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K. et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011; 32(20):2525–32.
49. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Safety of statin therapy: meta-analysis of data on cancer from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81.
50. Mihaylova B., Briggs A., Armitage J. et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006; 333(7579):1145.
51. Gutierrez J., Ramirez G., Rundek T., Sacco R.L. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events. A sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172(12):909–19.
52. Floyd J.S., Keckebert S.R., Weiss S.R. et al. Use of administrative data to estimate the incidence of statin-related rhabdomyolysis. *JAMA* 2012; 307(15):1580–2.
53. Egan A., Colman E. Weighing the Benefits of High-Dose Simvastatin against the Risk of Myopathy. *N Engl J Med* 2011; 365(4):285–7.
54. National guidelines on the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Serdchnaja Nedostatochnost'* 2010; 11(57):3–62. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010; 11(57): 3–62).
55. Largent J., Bernstein L. et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010; 21(10):1615–24.
56. Cosina J., Diezb J. et al. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4):507–13.
57. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–33.
58. Hood W.B., Dans A.L., Guyatt G.H. et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004; 10(2):155–64.
59. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85.
60. Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M. et al. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21):2015–26.
61. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R. et al. N-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4):309–18.
62. Sidik N.P., Solomon S.D., Latini R. et al. Effect of aliskiren in patients with heart failure according to background dose of ACE inhibitor: a retrospective analysis of the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25(4):315–21.
63. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C. et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1319–31.
64. Evaluating the Effectiveness of Sildenafil in Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure (The RELAX Study). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763867>. Date of access: 19.11.2012.
65. Fonarow G.C., Albert N.M., Curtis A.B. et al. Incremental reduction in the risk of death associated with use of guideline-recommended therapies in patients with heart failure: a nested case-control analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(1):16–26.

Поступила: 03.09.2012

Принята в печать: 08.10.2012