

ИНГИБИТОР If КАНАЛОВ КОРАКСАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ПОРА ДЕЙСТВОВАТЬ

Лопатин Ю. М.

С момента первого представления результатов рандомизированного клинического испытания (РКИ) SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial) [1] прошло уже два года, тем не менее, интерес к этому исследованию продолжает оставаться очень высоким. Почему же исследование, в котором была успешно реализована задача улучшения сердечно-сосудистых исходов у больных с умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) путем включения в современную терапию этой категории пациентов ингибитора If каналов ивабрадина, вызывает такой интерес?

Как известно, предпосылками для проведения РКИ SHIFT [1] стали данные эпидемиологических и обсервационных исследований, продемонстрировавших взаимосвязь высоких значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) со смертностью и другими сердечно-сосудистыми исходами [2, 3], а также результаты РКИ BEAUTIFUL [4], в котором было показано, что у больных ИБС и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) повышение ЧСС более 70 уд/мин ассоциируется с увеличением риска смерти по сердечно-сосудистой причине на 34% и госпитализациями, в связи с обострением ХСН, на 53% (по сравнению с пациентами с ЧСС менее 70 уд/мин).

В РКИ SHIFT [1] были включены 6558 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН (с фракцией выброса – ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин), уже получающих лечение в соответствии с современными рекомендациями. Средний возраст больных составил 60,4 года.

Ишемическая этиология ХСН имела место у 4418 (68%) больных, II и III ФК ХСН наблюдался у 49% и 50% пациентов соответственно. После рандомизации больные с ХСН получали 5 мг ивабрадина или плацебо дважды в день с повышением дозы препарата до 7,5 мг 2 раза в день при сохранении ЧСС в состоянии покоя более 60 уд/мин. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами с ХСН равнялась 22,9 месяцев.

При исходной ЧСС, равной 79,5 уд/мин и 80,1 уд/мин в группах ивабрадина и плацебо, соответственно, среднее урежение ЧСС у пациентов с ХСН, находящихся на лечении ивабрадином составило 15,4 уд/мин (к 28 дню

наблюдения) и 9,1 уд/мин (к первому году наблюдения). При поправке на результаты динамики ЧСС, полученные в группе

плацебо, снижение ЧСС в группе ивабрадина равнялось 10,9 уд/мин (95% доверительный интервал (ДИ) 10,4–11,4) к 28 дню наблюдения, 9,1 уд/мин (95% ДИ 8,5–9,7) через 1 год лечения и 8,1 уд/мин (95% ДИ 7,5–8,7) к завершению исследования. Обращая внимание на исходно высокие значения ЧСС в двух сравниваемых группах больных с ХСН, заметим, что лечение пациентов соответствовало современным рекомендациям и включало блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-блокаторы в 91% и 89% случаев соответственно. Следует особо подчеркнуть, что 56% пациентов с ХСН, находящихся на терапии бета-блокаторами получали, по крайней мере, 50% от целевой дозы препарата и лишь 26% больных принимали целевые дозы бета-блокаторов. При этом основными причинами не достижения целевой дозы бета-блокаторов явилась высокая частота развития гипотонии (44%) и усталости (32%).

Первичная конечная точка (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН) наблюдались у 937 (29%) пациентов в группе плацебо и у 793 (24%) больных, получавших ивабрадин (относительный риск (ОР) 0,82, 95% ДИ 0,75–0,90, $p < 0,0001$) (рис. 1). Достоверное снижение частоты развития комбинированной конечной точки, в основном, было связано с уменьшением частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН, которая встречалась в группах плацебо и ивабрадина, соответственно, в 672 (21%) и 514 (16%) случаев (ОР 0,74, 95% ДИ 0,66–0,83, $p < 0,0001$). Достоверных отличий по частоте смертельных исходов по сердечно-сосудистой причине в двух сравниваемых группах пациентов с ХСН обнаружено не было: 449 (14%) в группе ивабрадина и 491 (15%) в группе плацебо (ОР 0,91, 95% ДИ 0,80–1,03, $p = 0,128$). Вместе с тем, смертельные исходы, связанные с ХСН, реже встречались в группе ивабрадина – 113 (3%) против 151 (5%) случая у больных, получавших плацебо (ОР 0,58–0,94, $p < 0,014$). Смерть по всем причинам в группах пациентов с ХСН, получавших ивабрадин и плацебо, наблюдалась в 503

(16%) и 552 (17%) случаях соответственно (ОР 0,90, 95% ДИ 0,80–1,02, $p=0,092$). В свою очередь, госпитализации по всем причинам реже наблюдались у больных с ХСН, находящихся на лечении ивабрадином, чем в группе плацебо, соответственно, 1231 (38%) и 1356 (42%) случаев (ОР 0,89, 95% ДИ 0,82–0,96, $p=0,003$). В группе ивабрадина также достоверно реже встречались госпитализации по любой сердечно-сосудистой причине: 977 (30%) случаев против 1122 (34%) госпитализаций у больных, получавших плацебо (ОР 0,85 95% ДИ 0,78–0,92, $p=0,0002$). Комбинированная вторичная конечная точка, включающая смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализации по поводу обострения ХСН и госпитализации в связи с нефатальным инфарктом миокарда также реже встречалась у пациентов с ХСН, получавших ивабрадин – 825 (25%) случаев против 979 (30%) событий в группе плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ 0,74–0,89, $p<0,0001$). В целом, терапия ивабрадином хорошо переносилась больными с ХСН. Так, развитие брадикардии хотя и регистрировалась у 10% больных, однако лишь у 1% оно требовало приостановки лечения. Глазные симптомы встречались редко и по частоте отмены препарата группы ивабрадина и плацебо не отличались друг от друга (менее 1%).

Примечательно, что эксперты Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) Российской Федерации позитивно отреагировали на появившиеся результаты РКИ SHIFT [1], опубликовав согласованное мнение [5], в котором было рекомендовано включать ивабрадин в схему лечения любого пациента с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин (для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, в связи с обострением ХСН и уменьшением клинической симптоматики).

В 2011 году появились результаты двух субисследований, выполненных в рамках РКИ SHIFT [1] и представляющих несомненный интерес с точки зрения обозначения позиции ивабрадина в терапии больных с ХСН.

В первом из них была поставлена задача проанализировать динамику качества жизни (КЖ) пациентов с ХСН в ответ на урежение ЧСС [6]. В этом субисследовании было не только показано, что у больных с ХСН низкое КЖ ассоциируется с более высокой частотой смертей по сердечно-сосудистой причине или госпитализаций по поводу ХСН, но и был установлен факт улучшения КЖ в ответ на урежение ЧСС ивабрадином. При этом величина уменьшения ЧСС определяла и степень улучшения КЖ у пациентов с ХСН.

В другом суб-исследовании [7] было из-

учено влияние ивабрадина на процессы ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН. Анализ данных эхокардиографического исследования, выполненного исходно и через 8 месяцев лечения 411 пациентов с ХСН, показал, что ивабрадин обеспечивает достоверное снижение первичной конечной точки индекса конечно-систолического объема ЛЖ ($D = 5,8$ мл/м², 95% ДИ 8,8–2,7, $p<0,001$).

Примечательно, что уменьшение индекса конечно-систолического объема ЛЖ не зависело от применения бета-блокаторов, этиологии ХСН и величины ФВ ЛЖ. При этом, большему снижению анализируемого показателя соответствовала наименьшая частота встречаемости смертельных исходов по сердечно-сосудистой причине или госпитализаций по поводу обострения ХСН. В РКИ SHIFT [1] снижение частоты развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН) прослеживалось во всех предварительно отобранных подгруппах пациентов с ХСН. Исключение составило лишь различие в достоверности эффекта в подгруппах больных с ХСН с ЧСС < 77 уд/мин и ≥ 77 уд/мин в пользу более высоких значений ЧСС ($p=0,029$). В этой связи заслуживает внимания анализ M. Bohm et al. [8], в котором была изучена эффективность ивабрадина в зависимости от исходных значений ЧСС (меньше или больше 75 уд/мин) у больных с ХСН. Авторами анализа было показано, что именно в группе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин эффект препарата был наиболее выраженным: снижение первичной конечной точки на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,85, $p<0,0001$), смерти по всем причинам – на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96, $p=0,0109$), смертей по сердечно-сосудистой причине – на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97, $p=0,0166$), смертей, связанных с ХСН, – на 39% (ОР 0,61,

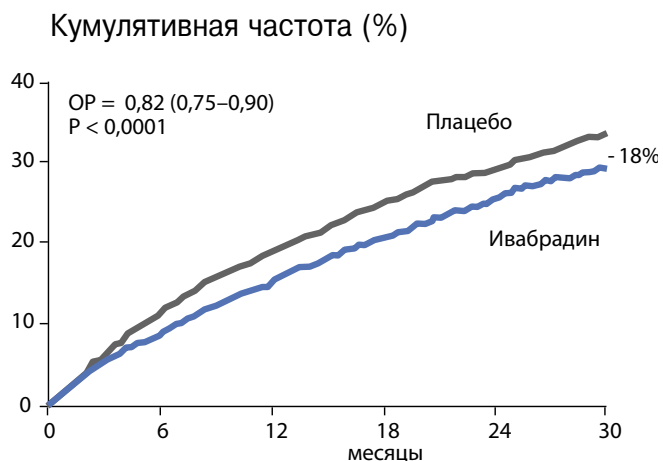


Рис. 1. Влияние ивабрадина на частоту развития смерти по сердечно-сосудистой причине или госпитализаций в связи с обострением ХСН в РКИ SHIFT (первичная конечная точка).

95% ДИ 0,46–0,81, $p < 0,0006$) и госпитализаций по поводу ХСН – на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,61–0,80, $p < 0,0001$). Анализы результатов основного исследования – РКИ SHIFT [1], а также данных двух приведенных выше субисследований [6–8] позволяют однозначно утверждать, что ивабрадин способствует решению пяти из шести основных целей лечения ХСН, сформулированных Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК) и ОССН Российской Федерации [9]. Поэтому появление ивабрадина в рекомендациях ЕОК 2012 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [10] в качестве препарата, обеспечивающего снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН у больных с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин (при наличии ХСН II–IV ФК по классификации NYHA несмотря на лечение в соответствии с современными рекомендациями), представляется вполне закономерным (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Итак, отечественные и европейские эксперты в области ведения больных с ХСН определили позицию препарата как лекарственного средства, обеспечивающего реальное снижение риска развития ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов. Почему же результаты РКИ SHIFT [1] продолжают оставаться предметом активной дискуссии?

Оставим за рамками настоящего обсуждения клинические ситуации, когда бета-блокаторы противопоказаны при ХСН (например, наличие у пациента бронхиальной астмы, симптомной гипотонии и т. д.). В этих случаях альтернативы ивабрадину просто нет, прием еще одного класса пульс-урежающих препаратов (недигидропиридиновых антагонистов кальция) при ХСН не разрешен. Поэтому, согласно рекомендациям ЕОК 2012 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [10], ивабрадин рекомендован больным с ХСН, которые не могут переносить лечение бета-блокаторами, что обеспечит снижение риска госпитализаций по причине обострения ХСН у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).

Действительно, речь не идет о противопоставлении двух классов пульс-урежающих препаратов с разным механизмом действия. Поэтому опасения о том, что практикующие врачи в силу хорошей переносимости ивабрадина, начнут при ХСН чаще назначать препарат вместо бета-блокаторов [11] скорее носят теоретический характер. Фактически речь идет о сопоставлении двух пульс-урежающих

стратегий при ХСН: терапии только бета-блокаторами или комбинацией этих препаратов с ивабрадином. Оговоримся сразу, правило начала терапии бета-блокаторами с небольших доз с постепенным повышением до целевых терапевтических дозировок, применявшихся в крупномасштабных исследованиях, которое зафиксировано в отечественных и международных рекомендациях по ХСН ни у кого не вызывает сомнения, а, наоборот, является руководством к действию.

Поэтому главный вопрос может быть сформулирован следующим образом: «Что наиболее предпочтительно для пациента с ХСН, получающего бета-блокатор и имеющего ЧСС более 70 уд/мин – оставить максимально переносимую дозу бета-блокатора и не делать ничего больше (и лишь предусмотреть в перспективе возможное продолжение титрования дозы препарата) или проводить лечение комбинацией бета-блокатора и ивабрадина?». Справедливости ради, следует заметить, что чаще вопрос ставится более просто: «Что предпочтительнее для больного с ХСН и высокой ЧСС – дальнейшее титрование суточной дозы бета-блокатора или добавление ивабрадина?». Заметим, что такая постановка вопроса носит более общий характер и не ориентирует практикующего врача на принятие конкретных решений по тактике ведения пациента с ХСН. Особо подчеркнем правомочность первой части вопроса в свете системы организации помощи больным с ХСН, когда ведение пациента на амбулаторном и стационарном этапах осуществляется несколькими врачами, а, значит, формирование преемственности в вопросах титрования дозы бета-блокаторами должно быть обозначено как важнейшая практическая задача.

Итак, в РКИ SHIFT [1] 56% пациентов с ХСН получали, по крайней мере, 50% от целевой дозы бета-блокатора и лишь 26% больных принимали целевые дозы препаратов. Отметим, что в подгруппе больных с ХСН, получающих бета-блокаторы в дозах, по крайней мере, 50% от целевых, снижение частоты развития первичной конечной точки было выражено в меньшей степени и не носило достоверного характера (ОР 0,90, 95% ДИ 0,77–1,04, $p = 0,155$). Эти данные нередко используются в качестве аргумента в пользу целесообразности титрования дозы бета-блокатора у больных с ХСН, а не добавления ивабрадина к бета-блокатору [12, 13]. Подчеркнем, однако, что и в этой группе пациентов частота госпитализаций по поводу обострения ХСН снизилась достоверно на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,67–0,97, $p = 0,021$), что соответствует рекомендациям ЕОК 2012 года по назначению ивабрадина данной категории пациентов [10].

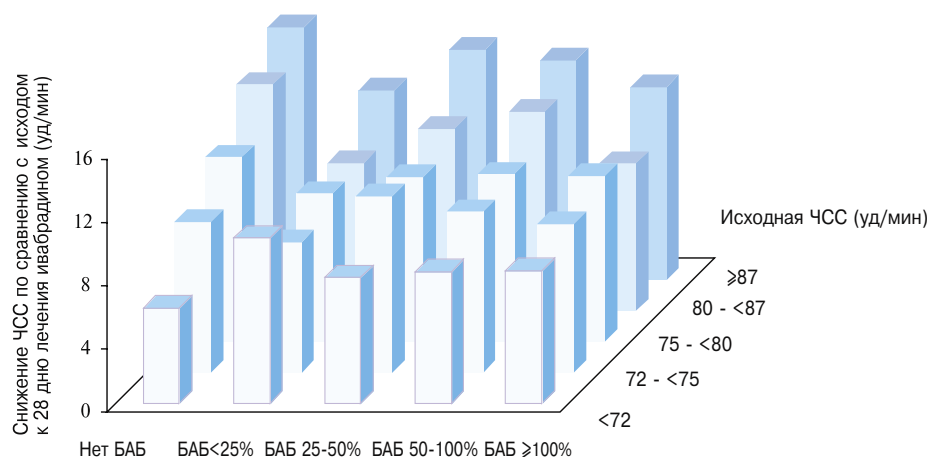


Рис. 2. Снижение ЧСС в РКИ SHIFT в зависимости от дозы бета-блокатора.

Некоторые авторы [12, 13] делают заключение о «номинальном» назначении бета-блокаторов и, соответственно, не достижении «максимально переносимых» доз препаратов в РКИ SHIFT [1], используя в качестве «аргумента» исходно высокие значения ЧСС и нормальный уровень АД, которые были сопоставимы с таковыми в основополагающих РКИ с бета-блокаторами [14–16]. Однако надо помнить, что в РКИ SHIFT [1], исследователи не только призывались к назначению максимально переносимой дозы бета-блокатора, но и должны были объяснить причины не достижения целевых доз препаратов, которые они назначали больным с ХСН перед их включением в исследование. В РКИ SHIFT [1] основными причинами остановки титрования дозы бета-блокаторов стали развитие гипотонии и усталости, 44% и 32% случаев, соответственно, а также одышки (14%), головокружения (13%) и брадикардии (6%). Иными словами, исследователи столкнулись с высокой частотой развития тех состояний, которые в реальной клинической практике ограничивают возможность титрования суточной дозы бета-блокаторов до целевых, указанных в рекомендациях по ведению больных с ХСН [9, 10]. Поэтому в РКИ SHIFT [1] лишь 26% больных с ХСН получали целевые дозы бета-блокаторов, причем этот процент отражает реальную клиническую практику, о чем говорят данные популяционных исследований [17–20]. Приведем результаты проспективного, международного, наблюдательного исследования ESC-HF Pilot, выполненного А. Р. Maggioni et al. [20] в 136 кардиологических центрах 12 европейских стран в качестве ответного аргумента на утверждение о том, что большинство больных в РКИ SHIFT [1] было включено исследователями

из стран Восточной Европы, где врачи в явной меньшей степени соблюдают рекомендации по дозированию бета-блокаторов [12]. Оказалось, что среди 3226 пациентов с ХСН бета-блокаторы получали 87% больных, а целевые дозы карведилола, бисопролола и метопролола были достигнуты лишь в 37%, 21% и 21% случаев, соответственно [20].

При обсуждении возможностей реального достижения целевой дозы бета-блокатора при лечении больного с ХСН всегда надо помнить о том, что современные рекомендации [9, 10] указывают, прежде всего, на стремление достичь целевых доз препаратов. Заметим, что в самих РКИ с бета-блокаторами целевая доза препаратов не достигалась в 100% случаев. Так, в РКИ CIBIS II [14] средняя доза бисопролола составила 8,3 мг (83% от целевой), а в РКИ COPERNICUS [16] средняя доза карведилола равнялась 37 мг (или 74% от целевой). Более того, нередко были случаи, когда возникала необходимость последующего уменьшения суточной дозы бета-блокатора. В основополагающих РКИ [14–16] с бета-блокаторами максимальное урежение ЧСС колебалось от 9,8 до 14 уд/мин. В свою очередь, включение в терапию ивабрадина в РКИ SHIFT [1] вызывало закономерно более выраженный пульс-урежающий эффект у пациентов с ХСН, который наступал быстро (–15,4 уд/мин к 28 дню наблюдения), обеспечивая расхождение кривых развития сердечно-сосудистых событий в пользу такой комбинации, начиная с 3 месяца лечения.

Согласно данным, полученным в РКИ SHIFT [1] снижение частоты развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН) прослеживалось во всех пред-

варительно отобранных подгруппах пациентов с ХСН, включая подгруппы больных, принимающих и не принимающих бета-блокаторы. Вместе с тем, оставался открытым вопрос о влиянии дозы бета-блокатора, принимаемой пациентами с ХСН в момент рандомизации в РКИ SHIFT [1], на пульс-урежающий эффект ивабрадина. K. Swedberg et al. [21] сравнили исходные характеристики больных с ХСН, принимавших участие в РКИ SHIFT [1] в зависимости от статуса приема бета-блокаторов, уточнили причины отказа от приема препаратов или их использование в низких дозах, а также проанализировали эффект ивабрадина в зависимости от статуса приема и дозы бета-блокаторов. Из 6398 больных с ХСН, включенных в анализ, были выделены следующие категории (подгруппы) пациентов: не принимавшие бета-блокаторы (n=685), принимавшие препараты в дозах, соответственно, меньше 25% (n=908), 25%-50% (n=1624), 50%-100% (n=1693) и $\geq 100\%$ (n=1488) целевой в соответствии с текущими на тот момент времени рекомендациями [21]. Было установлено, что отсутствие в терапии бета-блокаторов или прием препаратов в низкой дозе ассоциируется с более пожилым возрастом, принадлежностью к азиатской популяции, более низким индексом массы тела, более высокой ЧСС, низкими АД и ФВ ЛЖ, более низкой частотой использования ингибиторов АПФ, статинов, имплантируемых устройств для ресинхронизирующей терапии, а также более высокой частотой назначения диуретиков или дигоксина. Основными причинами не достижения целевой дозы бета-блокаторов в подгруппах пациентов с ХСН, принимавших <25%, 25%-50% и 50%-100% от целевой дозы препаратов, стали гипотония, усталость, одышка, головокружение, декомпенсация сердечной деятельности и выраженная брадикардия. Примечательно, что во всех трех подгруппах больных с ХСН частота встречаемости этих состояний была одинаковой. Влияние ивабрадина на ЧСС у пациентов с ХСН в зависимости от дозировок бета-блокаторов перед рандомизацией, а также исходных значений ЧСС приведены на рисунке 2.

Оказалось, что величина снижения ЧСС определялась скорее эффектами комбинации бе-

та-блокатора и ивабрадина, чем исходной дозой бета-блокатора. Наибольшее уменьшение ЧСС отмечалось при наиболее высоких исходных значениях ЧСС, однако дополнительно вклада бета-блокаторов отмечено не было ($p=0,073$). Ивабрадин вызывал достоверное снижение первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН), а также госпитализаций по поводу ХСН во всех подгруппах пациентов с ХСН и дозой бета-блокатора <50% от целевой, включая подгруппу больных без бета-блокаторов ($p=0,012$).

В заключение необходимо отметить, что за прошедшие два года ингибитор If каналов ивабрадин стал еще одним лекарственным средством, обеспечивающим дополнительное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных с ХСН. Позиция ивабрадина закреплена в согласованном мнении экспертов ОССН 2011 года, а также в рекомендациях ЕОК 2012 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Теперь у практикующего врача появилась еще одна возможность оптимизации терапии пациентов с ХСН. Если в конкретной клинической ситуации врачу удастся назначить оптимальную дозу бета-блокатора, позволяющую снизить ЧСС менее 70 уд/мин, то приоритет остается за бета-блокатором. Однако, если у больного с ХСН, синусовым ритмом, несмотря на все попытки оптимизации терапии бета-блокатором или противопоказаниям к применению препарата, ЧСС продолжает превышать 70 уд/мин, включение в схему лечения ивабрадина приведет к снижению риска будущих неблагоприятных исходов. Поэтому, отвечая на вопрос: «Что наиболее предпочтительно для пациента с ХСН, получающего бета-блокатор и имеющего ЧСС более 70 уд/мин – оставить максимально переносимую дозу бета-блокатора и не делать ничего больше (и лишь предусмотреть в перспективе возможное продолжение титрования дозы препарата) или проводить лечение комбинацией бета-блокатора и ивабрадина?», следует ответить – выбор за ивабрадином. Время дискуссий действительно прошло, пора действовать!

Литература

- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875–85.
- Diaz A., Bourassa M. G., Guertin M. C. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967–74.
- Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur. Heart J.* 1986; 7: 279–88.
- Fox K., Ford I., Steg P. G. et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and

left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 817–21.

- Consensus of Heart Failure Experts Society. Results of SHIFT trial and recommendations on including Koraksan into treatment scheme of patients with CHF and sinus rhythm. *Serdecnaya nedostatochnost* 2011; 12, 2 (64): 117–118. Russian (Согласованное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности. Результаты исследования SHIFT и рекомендации по включению Кораксана в схему лечения пациентов с ХСН и синусовым ритмом. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2011; 12, 2 (64): 117–118).
- Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from

- the SHIFT study. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr343.
7. Tardif J.-C., O'Meara E., Komajda M. et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr311.
 8. Bohm M., Borer J., Ford I. et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; DOI:10.1007/s00392-012-0467-8
 9. National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review). *Serdechnaya nedostatochnost* 2010; 11, 1 (57): 3–62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2010; 11, 1 (57): 3–62).
 10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
 11. Sarraf M., Francis G. S. It Is All About Heart Rate. Or Is It? *JACC* 2012; 59: 1946–47.
 12. Teerlink J. R. Ivabradine in heart failure – no paradigm SHIFT... yet. *Lancet* 2010; 376: 847–49.
 13. Ageev F. T. The SHIFT Study: a Shift in a Correct Direction? *Cardiology* 2012; 1, 83–85. Russian (Агеев Ф. Т. Исследование SHIFT: сдвиг в правильном направлении? *Кардиология* 2012; 1: 83–85).
 14. CIBIS-III Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBISII): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
 15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
 16. Packer M., Coats A. J. S., Fowler M. B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–58.
 17. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 464–74.
 18. de Groot P., Isnar R., Assayag P. et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 1205–11.
 19. Dahlstrom U., Hakansson J., Swedberg K. et al. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 92–98.
 20. Maggioni A. P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12: 1076–84.
 21. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–40.