

Польза и безопасность рекомендованных при ХСН бета-блокаторов: правомочен ли «рейтинговый» подход?

Л.Г. Воронков

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Далеко позади осталось время дискуссий на тему целесообразности и безопасности назначения бета-блокаторов (ББ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Любому квалифицированному кардиологу известна обоснованная данными доказательной медицины ключевая роль ряда представителей этого класса препаратов в увеличении продолжительности жизни и снижении госпитализируемости пациентов с ХСН, сопровождающейся систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Назначаемость ББ таким пациентам в течение последнего десятилетия во всем мире и у нас в стране неуклонно (хотя и не так быстро, как хотелось бы) возрастает, что само по себе радует.

Природа нашего мышления такова, что предполагает, наряду с классифицированием объектов и явлений, их ранжирование по совокупности благоприятных и неблагоприятных признаков, что является одной из основ для принятия адекватно мотивированных практических решений. Не являются исключением и лекарственные средства. Однако, если на бытовом уровне суждение о соответствующей пригодности того или иного объекта нередко принимается на основании простых впечатлений, а подчас и эмоций, любое профессиональное решение об использовании того или иного лечебного подхода не может не быть тщательно выверенным, основывающимся на сумме объективных критериев. Может, наиболее тонким является в этом смысле выбор одного из нескольких (или многих) лекарств, принадлежащих к одному и тому же классу, для лечения конкретного пациента. В этой связи важно подчеркнуть, что ни индивидуальное клиническое впечатление врача об эффективности конкретного препарата, ни стереотип (привычка) его назначения, ни тем более конъюнктурные соображения не должны и не могут быть определяющими факторами в выборе лекарственного средства. Лишь конкретные знания врача о

фармакодинамических особенностях различных представителей одной и той же группы лекарств и в первую очередь знание основных сведений о доказательной базе их применения могут быть тем фундаментом для выбора фармпрепарата, который способен обеспечить максимально желаемый клинический результат.

Если говорить в вышеозначенном аспекте о фармакотерапии ХСН, то в этом смысле проще обстоит дело с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), поскольку АПФ является одной и той же общей терапевтической точкой их приложения, а такие их свойства, как липофильность/гидрофильность, аффинность к АПФ, особенности элиминации, имеют отношение (если говорить о категории пациентов с уже развившейся ХСН) главным образом к их переносимости (частота сухого кашля, применение при дисфункции печени либо почек, быстрота наступления гемодинамического эффекта, определяющего риск гипотензии первой дозы) и, скорее всего, не влияют на выраженность их прогнозмодулирующего действия, которое для различных ингибиторов АПФ в крупных клинических исследованиях при ХСН и дисфункции ЛЖ выглядит сопоставимым [1].

В то же время целый ряд представителей класса бета-адренергических антагонистов характеризуется существенными различиями своих фармакологических свойств, что хорошо видно на примере четырех ББ, ныне рекомендованных для лечения больных с ХСН (табл. 1). Известно, что вышеупомянутая гетерогенность класса бета-адреноблокаторов определяет клинически значимые различия в их эффективности и переносимости у различных категорий кардиологических пациентов [2]. В настоящей статье мы попытались представить и объяснить подобного рода различия, наблюдающиеся в отношении ныне рекомендованных к использованию ББ при ХСН.

Таблица 1. Фармакологические особенности бета-блокаторов, рекомендованных для лечения ХСН

Препарат	Селективность	Дополнительные свойства
Метопролол CR/XL	Селективный (бл-да - $\beta_1/\beta_2=25$)	—
Бисопролол	Селективный (бл-да - $\beta_1/\beta_2=26$)	—
Карведилол	Неселективный	α_1 -блокада Антиоксидантное действие
Небиволол	Селективный (бл-да - $\beta_1/\beta_2=288$)	Индуктор синтеза оксида азота

В таблице 2 представлены важнейшие результаты наиболее крупных многоцентровых клинических исследований, которые позволили сформулировать ныне действующие рекомендации по использованию ББ при ХСН. Из таблицы 2 видно, что по основополагающему критерию клинической действенности любого из препаратов при ХСН – способности снижать при длительном приеме риск смертельного исхода у таких пациентов – статистически достоверным эффектом характеризуются бисопролол, метопролол CR/XL и карведилол [3-5]. Вышеуказанные препараты также отчетливо снижают показатели госпитализируемости таких пациентов. Буциндолол и небиволол не оказывали статистически достоверного влияния на смертность пациентов с ХСН и частоту их госпитализаций независимо от причины последней, однако буциндолол достоверно

снижал риск госпитализаций, обусловленных усугублением сердечной недостаточности [6]. Тем не менее последний не был утвержден FDA в качестве средства лечения пациентов с ХСН, что было связано с отсутствием в исследовании BEST достоверного снижения смертности от любых причин – первостепенной конечной точки данного испытания, оговоренной его дизайном. Что касается небиволола, то, поскольку дизайном исследования SENIORS в качестве первостепенной конечной точки был обозначен комбинированный показатель «смертность от любой причины либо кардиоваскулярная госпитализация» и в итоге было достигнуто достоверное его снижение на 14% [7], этот препарат был включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ХСН (2008).

В качестве вероятной причины в целом недостаточно убедительных результатов исследования BEST обсуждается наличие у буциндолола и небиволола внутренней симпатомиметической активности (BCA). Как известно, наличие таковой выступает фактором, в той или иной степени нивелирующим кардиопротекторный эффект бета-адреноблокады и, соответственно, ухудшающим клинические результаты использования последней [2]. Применительно к ХСН ярким примером может служить возрастание смертности пациентов с ХСН III и IV классов по NYHA на фоне испытания в начале 1990-х гг. β_1 -селективного адреноблокатора ксамотерола [8], обладающего наряду с бета-агонистической активностью 43% BCA [9].

Таблица 2. Влияние различных бета-адреноблокаторов на показатели долговременного клинического прогноза пациентов с ХСН по данным крупнейших международных испытаний

Исследование, препарат	Пациенты	Смертность по любой причине: ↓ риска в сравнении с плацебо, %	Госпитализации по любой причине: ↓ риска в сравнении с плацебо, %	Госпитализации по поводу СН: ↓ риска в сравнении с плацебо, %	Комбинированная точка «смерть либо госпитализация»: ↓ риска в сравнении с плацебо, %
CIBIS II (1999), бисопролол [3]	III-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, n=2647	34	20	32	21 ¹
MERIT-HF (1999), метопролол CR/XL [4]	II-IV ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, n=3991	34	11	30	19 ²
COPERNICUS (2001), карведилол [5]	IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 25\%$, n=2289	35	20	33	27 ³
BEST (2001), буциндолол [6]	III-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, n=2708	10 (НД)	8 (НД)	22	не сообщено
SENIORS (2005), небиволол [7]	II-III ФК по NYHA, без ограничения ФВ, ≥ 70 лет, n=2128	12 (НД)	4 (НД)	0 (НД)	14 ⁴

Примечания: НД – различие между группами приема бета-блокатора и плацебо статистически не достоверно.

Базисная терапия – ингибитор АПФ и диуретик.

¹ CIBIS II: смерть по сердечно-сосудистой причине либо госпитализация по сердечно-сосудистой причине; ² MERIT-HF: смерть от любой причины либо госпитализация по любой причине; ³ COPERNICUS: смерть от любой причины либо госпитализация по сердечно-сосудистой причине; ⁴ SENIORS: смерть от любой причины либо госпитализация по сердечно-сосудистой причине.

Буциндолол – селективный бета-адреноблокатор с умеренным α -блокирующим эффектом и достаточно выраженной (25%) ВСА [10]. Небивололу тоже присуща ВСА, реализуемая как через β_2 -, так и через β_3 -рецепторы [2]. Необходимо отметить, что если применительно к миокарду наличие ВСА расценивается как свойство потенциально неблагоприятное [11], то противоположной является роль ВСА в улучшении эндотелиальной функции под влиянием небиволола: именно через возбуждение β_2 - и β_3 -рецепторов эндотелиоцитов он стимулирует синтез последними оксида азота [12, 13] – важного контррегуляторного патофизиологического фактора при ХСН.

Пожилый контингент испытуемых в исследовании SENIORS не может служить объяснением отсутствия достоверного влияния небиволола на риск их смерти, поскольку на фоне ББ без ВСА (COPERNICUS) снижение смертности наблюдалось в равной мере среди лиц как пожилого, так и более молодого возраста [14]. Сходным образом, относительно высокая (23%) доля афроамериканцев в исследовании BEST не объясняет неудачу последнего, ибо в аналогичных мультицентровых испытаниях карведилола и метопролола CR/XL не было выявлено различий в прогноз-модулирующей эффективности этих препаратов у лиц европеоидной и негроидной рас [15, 16]. Косвенным подтверждением обсуждаемой возможной роли ВСА в различиях результатов испытаний ББ при ХСН, ею обладающих и не обладающих, является меньшая степень снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в исследованиях SENIORS и BEST (на 9 и 8 уд/мин соответственно) по сравнению с испытаниями карведилола и метопролола CR/XL (13-14 уд/мин) [17].

Справедливости ради необходимо отметить, что при целенаправленном выделении в исследовании SENIORS когорты пациентов более младшего возраста (от 70 до 75 лет), характеризующихся сопоставимой с исследованиями CIBIS II и MERIT-HF степенью дисфункции ЛЖ ($\leq 35\%$), снижение среди них смертности от любых причин на фоне небиволола (на 38 %) оказалось сопоставимым с таковой в последних двух упомянутых исследованиях [7]. Вместе с тем, клиническая значимость этих данных снижается из-за ограниченной численности данной выборки (по 342 пациента в группах активного лечения и в группе плацебо).

Вернемся к трем ББ без ВСА, находящимся в верхней части рейтинга прогноз-модулирующей эффективности при ХСН – бисопрололу, карведилолу и метопрололу CR/XL, продемонстрировавшим в этом отношении наиболее убедительные результаты. Снижение смертности пациентов в исследовании CIBIS-II, MERIT-HF и COPERNICUS оказалось практически одинаковым – 34-35%. Сопоставимым оказалось и снижение под влиянием вышеупомянутых препаратов и госпитализируемости пациентов, особенно обусловленной декомпенсацией кровообращения (табл. 2).

Однако нельзя упускать из виду то обстоятельство, что в исследовании COPERNICUS практически аналогичное с исследованиями CIBIS II и MERIT-HF улучшение клинического прогноза было получено в отношении клинически более тяжелых пациентов, заведомо характеризующихся более высоким риском смерти (табл. 3). Само по себе это способно натолкнуть на мысль о более выраженном «жизнесохраняющем» потенциале карведилола. Подобное предположение получило математическое подтверждение путем сравнения величин известного расчетного индекса «количество смертельных исходов, предотвращенных в результате лечения тысячи пациентов в течение года» в исследованиях CIBIS II, MERIT-HF и COPERNICUS. Выяснилось, что по данному показателю карведилол отчетливо выигрывает и у метопролола, и у бисопролола (табл. 3) [18]. Вывод о более высоком прогноз-модулирующем потенциале карведилола может быть подкреплен и основным результатом состоявшегося в середине 1990-х гг. в США первого широкомасштабного испытания карведилола при ХСН – US Carvedilol Heart Failure Program (USCP), в котором разница по числу смертельных исходов между группами карведилола и плацебо среди пациентов II-IV функционального класса (ФК) по NYHA с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$ (приближающихся по своему клинико-гемодинамическому статусу к популяции пациентов в исследовании MERIT-HF) составила 65%, что соответствует снижению риска в 3 раза [19]. Ни в одном из многоцентровых исследований, испытывавших как ранее, так и впоследствии, различные средства фармакотерапии ХСН, не было зарегистрировано столь существенного

Таблица 3. Влияние различных бета-блокаторов на показатель риска смерти по данным крупнейших международных испытаний [18]

Исследование, препарат	Смертность в течение года в группе плацебо, %	Снижение риска смерти в сравнении с группой плацебо, %	Число смертей, предотвращенных в результате лечения препаратом тысячи больных в течение года
MERIT-HF – метопролол CR/XL	11	34	38
CIBIS-II – бисопролол	13,2	34	41
COPERNICUS – карведилол	18,8	35	71

улучшения выживаемости больных. И хотя методология данного испытания подвергается обоснованной критике (USCP – не самостоятельное испытание, а обобщение четырех различающихся по дизайну исследований; меньший, чем в последующих трайлах, срок наблюдения пациентов; относительно небольшое число смертельных исходов), вышеупомянутый факт остается фактом – тем более, что указанное различие характеризовалось наивысшим ($p < 0,001$) уровнем статистической достоверности.

Гипотеза о преимуществе карведилола над метопрололом тартратом в отношении продления жизни пациентов с ХСН была подтверждена в прямом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании вышеуказанных двух препаратов – COMET (2003) [20]. Исследование COMET было наиболее длительным (наблюдение пациентов до 74 мес, в среднем – 58 мес) и, соответственно, наиболее репрезентативным (более 14 тыс. так называемых пациенто-лет) из всех многоцентровых испытаний лекарств, проведенных до настоящего времени у больных с ХСН. Длительный прием препаратов характеризовался на 17% меньшей частотой летальных исходов от любых причин ($p = 0,0017$) и на 20% – от сердечно-сосудистых причин в группе карведилола. Расчетная средняя продолжительность жизни пациентов в группе карведилола составила 8,0 года против 6,6 года в группе метопролола, что обусловило выигрыш в 1,4 года в группе карведилола. Проведенный в дальнейшем статистический анализ показал отсутствие влияния замедления ЧСС в группах карведилола и бисопролола на различие во влиянии на смертность пациентов на фоне вышеуказанных препаратов [21], в связи с чем было высказано мнение о том, что преимущество карведилола в снижении смертности пациентов перед «чистым» селективным ББ, каким является метопролол, вероятно, обусловлено наличием у карведилола дополнительных, терапевтически полезных фармакодинамических свойств [21], о которых речь пойдет ниже.

Использование более низкой, чем, возможно, следовало бы, дозы метопролола в исследовании COMET является основным пунктом критики данного исследования (соотношение суточных дозировок карведилола составило в нем 1:2). В этом аспекте представляются интересными результаты ретроспективного (на основании изучения медицинской документации) сравнительного исследования карведилола и метопролола при ХСН в западных и южных штатах США. И хотя соотношение доз карведилола и метопролола в данном обсервационном исследовании составляло уже 1:3, карведилол тем не менее имел ощутимое преимущество по основным показателям сердечно-сосудистого прогноза (табл. 4).

Таблица 4. Ретроспективное сравнительное исследование карведилола и метопролола тартрата в западных и южных штатах США (1997-2000)* [21а]

	Карведилол	Метопролол	Относительный риск	P
Смерть	16,5%	22,1%	0,78	0,0359
Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам	27,6%	36,8%	0,72	0,0004
Госпитализация по любым причинам	43,1%	54,1%	0,77	0,0006
Смерть или госпитализация	48,5%	53,5%	0,79	0,0011
Средняя суточная доза	24 мг	70 мг	—	...

* по 887 больных в каждой группе; средний срок наблюдения - 11 месяцев

Возвращаясь к исследованию COMET, немаловажно отметить, что карведилол имел отчетливое преимущество перед метопрололом в отношении частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий, включая инсульт – как нефатальный, так и со смертельным исходом (табл. 5). Частота последнего оказалась в 3 раза меньшей на фоне карведилола, что само по себе заслуживает внимания. При осторожной интерпретации данного факта резонно прежде всего иметь в виду дополнительные (то есть не связанные с бета-адренергической блокадой) свойства фармакодинамики данного препарата (см. ниже).

Таблица 5. Исследование COMET: влияние карведилола и метопролола тартрата на сердечно-сосудистые события

	Карведилол	Метопролол	Относит. риск	P
Фатальный и нефатальный ИМ	69	94	0,71	0,0333
С-с смерть, нефатальный ИМ	465	558	0,81	0,0007
Инсульт	65	80	0,79	0,01632
Фатальный инсульт	13	38	0,33	0,0006
Инсульт, инфаркт миокарда	130	168	0,75	0,0152

Каковы же фармакологические отличия карведилола от классических селективных ББ II поколения, с которыми можно было бы связать его преимущество во влиянии на клинический прогноз пациентов с ХСН?

Блокада β_1 -рецепторов миокарда и блокада β_1 -рецепторов почек являются общими для всех препаратов данного класса, ключевыми терапевтически эффектами у пациентов с ХСН. Первая обеспечивает защиту от перманентной катехоламиновой гиперстимуляции и эффект «реабилитации» кардиомиоцитов, результатом чего являются улучшение их энергетического метаболизма, регресс их гипертрофии и повышение электрической стабильности. На макроуровне это проявляется уменьшением признаков ремоделирования ЛЖ, улучшением его систолической функции и снижением риска аритмий, включая жизнеопасные. Блокада же почечных β_1 -рецепторов, опосредующих секрецию ренина, способствует угнетению последней, а, следовательно, блокированию запуска всей оси ренин-ангиотензин II еще на начальном этапе ее активации. Последнее обстоятельство определяет феномен потенцирования бета-адреноблокаторами нейрогуморальных эффектов ингибиторов АПФ, нашедший свое отражение в результатах клинических испытаний последних, в которых они, как правило, присоединялись к лечению ингибиторами АПФ.

По сравнению с бисопрололом и метопрололом карведилол обладает более сложной в функциональном отношении структурой молекулы, определяющей не только β_1 -блокирующие, но и некоторые другие терапевтически важные фармакодинамические свойства препарата (рис. 1).

1. α_1 -Блокирующая активность

Блокирование карведилолом реагирующих на норадреналин постсинаптических α_1 -адренорецепторов сосудов, которые опосредуют присущую ХСН (и пропорциональную тяжести последней) перманентную констрикцию периферических и почечных артерий, способствует, во-первых, возрастанию перфузии и улучшению функционального состояния скелетных мышц [22, 23] и, во-вторых, увеличению почечного кровотока [24], что не характерно для «чистых» β_1 -селективных адреноблокаторов. В недавно выполненном рандомизированном исследовании прием карведилола в течение 16 недель пациентами с ХСН и сопутствующим сахарным диабетом сопровождался статистически достоверным, на 18%, возрастанием скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чего не наблюдалось в сопоставимой группе пациентов, принимавших в течение аналогичного срока бисопролол [25]. Способность карведилола повышать СКФ при ХСН может иметь существенное клиническое значение в свете данных о том, что снижение данного показателя является сильным предиктором худшего прогноза выживания таких пациентов [26, 27].

Кроме того, блокирование карведилолом α_1 -рецепторов миокарда, опосредующих гипертрофические и аритмогенные адренергические стимулы [28], может являться потенциально важной составляющей терапевтической эффективности препарата при ХСН. Нельзя сбрасывать со счетов и то, что блокада α_1 -рецепторов карведилолом определяет его благоприятное, в отличие от традиционных ББ, влияние на утилизацию глюкозы и на чувствительность тканей к инсулину [29]. Это может быть важным при лечении пациентов с ХСН и сопутствующим сахарным диабетом, а также больных с тяжелой ХСН, многие из которых характеризуются инсулинорезистентностью, тесно сопряженной с худшим клиническим прогнозом и снижением массы тела [30]. Характерно, что в исследовании COPERNICUS длительный прием карведилола сопровождался нарастанием у пациентов мышечной массы [31], что связывают и с противовоспалительным эффектом препарата, предположительно обусловленным значительно выраженными его антиоксидантными свойствами (см. ниже).

2. Антиоксидантный эффект

Известно, что ряд ББ в экспериментах *in vitro* и *in vivo* демонстрирует антиоксидантное действие, угнетая процессы липопероксидации прямо пропорционально выраженности у конкретного препарата липофильных свойств. На модели пропранолола в свое время было показано, что в основе вышеуказанного эффекта лежит способность молекулы липофильного ББ, наряду со связыванием бета-адренорецепторов сарколеммы, пенетрировать бислоем последней, гипотетически ограничивая тем самым реагентную способность фосфолипидов. Вышеуказанное антиоксидантное действие липофильных ББ тем не менее является относительно слабым, поскольку проявляется при использовании концентраций препаратов, в несколько раз превышающих терапевтические [32].

Особенностью карведилола является наличие в его молекуле так называемой карбазольной группы (рис. 1), которая определяет его уникальную относительно всех других ББ способность связывать образующиеся свободные радикалы (так называемый эффект их ловушки) [32, 33]. Данная способность карведилола прямо продемонстрирована с помощью электронной парамагнитной резонансной спектроскопии, позволившей установить факт блокирования под влиянием карведилола захвата свободных электронов их специфическими химическими акцепторами в ответ на различные стимулы, вызывающие генерирование свободных радикалов. Соответствующее тестирование пропранолола в

этой же серии исследований показало полное отсутствие у последнего вышеуказанного эффекта [34].

Исследование антиоксидантной активности карведилола на различных экспериментальных моделях *in vitro* (мембраны миокарда желудочков, гомогенаты мозговой ткани, липопротеины низкой плотности, эндотелиоциты) продемонстрировало его выраженную способность блокировать индуцируемые различными специфическими стимулами процессы липопероксидации [35, 36].

Поскольку по выраженности данного эффекта карведилол далеко превосходит другие ББ [35] и, в частности, другой мощный липофильный ББ пропранолол более чем в 10 раз [32], можно прийти к выводу, что в основе столь выраженного антиоксидантного действия карведилола лежит присущая ему способность химическим путем улавливать свободные радикалы (прежде всего супероксидного аниона), не имеющая аналогов среди класса ББ. Эта способность карведилола косвенным образом подтверждена в одной из экспериментальных работ, где его введение предотвращало выделение супероксидного аниона активированными нейтрофилами [37]. Параллельно удалось установить и такой интересный факт, что в условиях реализации выраженного антиоксидантного действия карведилола предотвращается истощение в клетке пула естественных антиоксидантов – α -токоферола (витамин Е) и глутатиона [36], что, наиболее вероятно, связано со снижением потребности в расходовании этих субстратов. Столь же отчетливое антиоксидантное действие карведилола позднее было выявлено в экспериментальных исследованиях *in vivo*.

Наконец, экспериментальные исследования показали, что антиоксидантное действие присуще не только карведилолу, но и нескольким его метаболитам, содержащим карбазольную группу, и что по выраженности угнетения процессов липопероксидации такие метаболиты карведилола, как

SB 209995 и SB 211475, превосходят сам препарат в 40–100 раз, а витамин Е – примерно в 1000 раз [33–35].

Благодаря описанному выше эффекту улавливания свободных радикалов карведилол проявляет выраженное защитное действие по отношению к органам-мишеням в патофизиологических ситуациях, где свободнорадикальному повреждению тканей принадлежит если не критическая, то ключевая роль.

Миокард

А. В эквивалентных β -блокирующих дозировках карведилол существенно превосходит пропранолол и метопролол в отношении предотвращения таких последствий экспериментального ишемического/реперфузионного повреждения миокарда, как его инфарктирование, систолическая дисфункция, ишемические контрактуры, жизнеопасные аритмии, гибель животных [38]. Уже указывалось, что вышеуказанные эффекты карведилола ассоциируются со свойственным только ему блокированием выделения активированными нейтрофилами супероксидных анионов [37]. Кроме того, в отличие от других ББ карведилол оказывает местный противовоспалительный эффект, уменьшая инфильтрацию теми же нейтрофилами поврежденной зоны за счет подавления экспрессии так называемых молекул адгезии, активируемой теми же свободными радикалами [39].

Б. В отличие от пропранолола карведилол предотвращает апоптоз миокарда (регулируемая через геном гибель клетки), который играет важную роль в прогрессировании дисфункции декомпенсированного миокарда. Установлено, что карведилол угнетает индуцируемую свободными радикалами экспрессию апоптозопосредующих белков: Fas – протеина, туморнекротизирующего фактора альфа – TNF α [40].

Сосуды

За счет биохимической нейтрализации супероксидного аниона, инактивирующего оксид азота, и торможения экспрессии эндотелина карведилол улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию [22]. В проведенном нами совместно с И.А. Шкурат и Е.Н. Бесагой исследовании карведилола у больных с клинически манифестированной ХСН данный препарат достоверно ($p < 0,0001$) увеличивал максимальную скорость магистрального периферического кровотока в задней большеберцовой артерии и тыльной артерии стопы (соответственно на 37 и

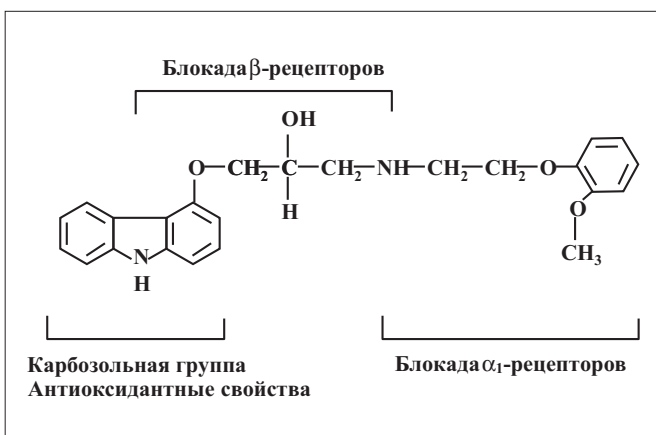


Рис. 1. Молекула карведилола

46% и на 52%, $p < 0,001$), а также увеличивал прирост диаметра плечевой артерии в фазе реактивной гиперемии (показатель эндотелийзависимой вазодилатации) (рис. 2).

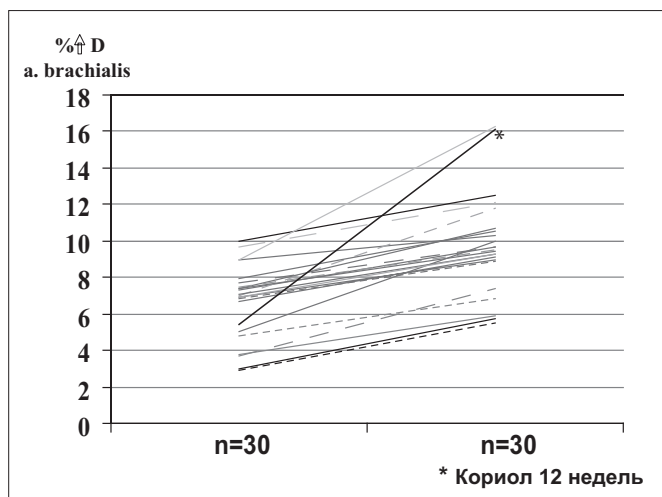


Рис. 2. Индивидуальная динамика прироста плечевой артерии в фазе реактивной гиперемии на фоне лечения карведилолом у больных с ХСН [22]

Улучшение эндотелийзависимой вазодилатации под влиянием карведилола обсуждается в качестве одного из возможных механизмов его прогностомодулирующего действия при ХСН. Как известно, эндотелиальная дисфункция сопряжена с ограничением вазодилататорного резерва, возрастанием риска тромбообразования и активацией иммунокомпетентных клеток крови, инициирующих системный воспалительный ответ [42]. Существенное ограничение эндотелийзависимого вазодилататорного ответа характерно для пациентов с ХСН независимо от ее этиологии [43], а более выраженная эндотелиальная дисфункция характерна для пациентов с более низкой выживаемостью в течение последующих 1-5 лет независимо от исходной величины ФВ ЛЖ и ФК по NYHA в начале наблюдения [44, 45]. Достоверное улучшение вазодилатирующей функции эндотелия по данным той же пробы с реактивной гиперемией на фоне приема карведилола (Кориола) было продемонстрировано и в выполненном в Украине кооперативном (6 клинических центров) исследовании КОРИОЛАН [46].

Подавление системной иммуновоспалительной активации

Карведилол существенно подавляет выраженность системной иммуновоспалительной активации (СИА), тесно ассоциированной с клиническим прогрессированием ХСН. Данные, полученные нами совместно с Т.И. Гавриленко и сотр., свидетельствуют о практически полной нормализации у

больных с ХСН (до 43 пг/мл при 36 пг/мл в группе контроля) исходно повышенного у них (107,5 пг/мл) уровня TNF – важнейшего провоспалительного цитокина, прямая связь экспрессии которого со смертностью таких пациентов является доказанной. Поскольку хорошо известно, что процесс СИА в значительной мере индуцируется и опосредуется системным окислительным (свободно-радикальным стрессом), предполагается, что в первую очередь антиоксидантное действие карведилола лежит в основе его системного противовоспалительного эффекта при ХСН. Продемонстрировано снижение циркулирующих маркеров системного антиоксидантного стресса на фоне терапии карведилолом пациентов с ХСН [41].

3. β_2 -Блокирующая активность

Выраженную терапевтическую эффективность карведилола при систолической ХСН представляется возможным связывать и со свойственным ему неселективным характером блокады β -адренергических рецепторов.

В отличие от исследовавшихся в условиях эксперимента млекопитающих для сердца человека характерна значительно большая относительная доля β_2 -рецепторов [47], возбуждение которых в норме сопровождается активацией аденилатцилазы с соответствующей стимуляцией сократимости. Кроме того, способность β_2 -адренорецепторов связываться с аденилатцилазой в 4-5 раз больше выражена, чем у β_1 -рецепторов [48]. Это свидетельствует о более значимой, в сравнении с другими млекопитающими, роли β_2 -рецепторной субпопуляции миокардиальных рецепторов человека в поддержании инотропной функции сердца.

Как известно, в декомпенсированном миокарде в ответ на перманентную гиперстимуляцию катехоламинами на 50-70% снижается абсолютное количество (плотность) β_1 -рецепторов, абсолютное же количество β_2 -рецепторов не изменяется; соответственно, относительная доля последних в сердечной мышце возрастает до 35-40% (в норме 20%), то есть, примерно вдвое [49, 50]. К сожалению, вышеуказанное возрастание относительной доли β_2 -рецепторов в миокарде пациентов с систолической ХСН не способно выступить фактором, компенсирующим потерю резерва сократимости, поскольку в условиях все той же перманентной гиперкатехоламинемии развивается феномен разъединения (uncoupling) β_2 -рецепторов с аденилатцилазой – по существу, утрата эффективности функционирования β_2 -рецепторного пути [50, 51]. Принимая во внимание упомянутую существенную роль адекватного функционирования последнего в нормальном

миокарде человека и особенно важную (как видно из вышеизложенного) для поддержания сократительной функции декомпенсированного ЛЖ, устранение вышеупомянутого uncoupling – феномена β_2 -рецепторов миокарда у таких пациентов должно быть терапевтически полезным. Карведилол, блокируя не только β_1 -, но и β_2 -рецепторы в декомпенсированном миокарде, способствует восстановлению функционального сопряжения последних с аденилатцилазой [50], чего невозможно достигнуть с помощью селективной β_1 -блокады.

Другой терапевтически важной при ХСН стороной β_2 -блокирующей активности карведилола является его способность подавлять адренергическую активность сердца. Последняя, оцениваемая по уровню выброса (spillover) норадреналина миокардом, как известно, отражает интенсивность секреции данного нейrogормона локализованными в сердечной мышце окончаниями симпатических нервов. При ХСН секреция норадреналина симпатическими терминалями резко повышена, а обратный захват снижен, что обуславливает существенное повышение его выброса в кровь, прямо пропорциональное тяжести ХСН, дисфункции ЛЖ и смертности пациентов [52, 53]. Вышеуказанную секрецию норадреналина опосредуют пресинаптические β_2 -рецепторы, блокада которых карведилолом достоверно снижает выброс норадреналина миокардом у пациентов с систолической ХСН [54], одновременно увеличивая депонирование катехоламинов в симпатических терминалях [55].

Одним из важных следствий β_2 -блокирующего действия карведилола является его способность улучшать энергетический метаболизм декомпенсированного миокарда путем снижения утилизации им свободных жирных кислот [56] – как через вышеописанный механизм снижения повышенной симпатической активности сердца, так и, возможно, через подавление системного липолиза за счет блокады β_2 -рецепторов адипоцитов [57]. Как известно, повышенная утилизация жирных кислот характерна для ишемизированного и декомпенсированного миокарда, выступая одним из факторов усугубления его энергодефицита и аритмогенеза [58, 59]. Вышеуказанный механизм действия карведилола сближает его с так называемыми парциальными ингибиторами жирных кислот (триметазидин и др.), антиишемический и кардиопротекторный эффект которых, как известно, обусловлен частичным «переключением» энергообразующих путей кардиомиоцита с более кислородоемкого жирнокислотного на более экономичный углеводный [60]. Поэтому подобно триметазидину карведилол

снижает экстракцию миокардом свободных жирных кислот и увеличивает экстракцию миокардом лактата, в то время как β_1 -селективному метопрололу такой эффект не присущ [56].

Более выраженный по сравнению с «чистой» селективной бета-адренблокадой кардиопротекторный потенциал карведилола, вероятнее всего, связанный с его способностью блокировать и β_1 -, β_2 -, и α_1 -рецепторы миокарда, находит свое подтверждение не только в рассмотренных выше наиболее убедительных результатах его мультицентровых испытаний, но и данных других исследований.

По данным метаанализа 14-ти плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, включивших около 2 тыс. пациентов, средний прирост ФВ ЛЖ под влиянием карведилола у больных с ХСН высокодостоверно (примерно вдвое) превысил таковой под влиянием метопролола CR/XL [61] (рис. 3).

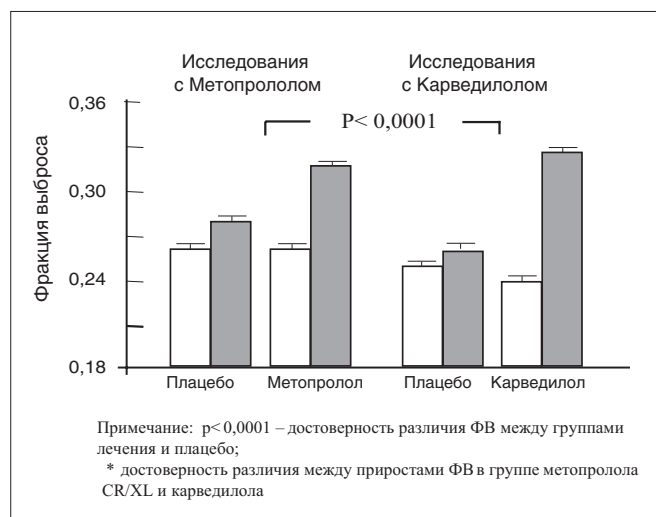


Рис. 3. Влияние метопролола CR/XL карведилола на ФВ ЛЖ у больных с ХСН: данные сравнительного метаанализа 15 плацебо-контролируемых исследований 1936 больных [61]

Результаты сравнительного анализа способности рекомендованных ББ для лечения ХСН предупреждать возникновение фибрилляции предсердий [62] показали, что наибольшей эффективностью в этом отношении характеризуется карведилол (исследования COPERNICUS, CAPRICORN). Метопролол CR/XL и бисопролол (MERIT-HF, CIBIS II) занимали промежуточное положение между ним и небивололом, не влиявшим на вышеуказанный риск (рис. 4).

В контексте клинического значения неселективной бета-адренблокады при ХСН нельзя не упомянуть и о данных недавно выполненного метаанализа (8760 пациентов), показавшего, что различие в

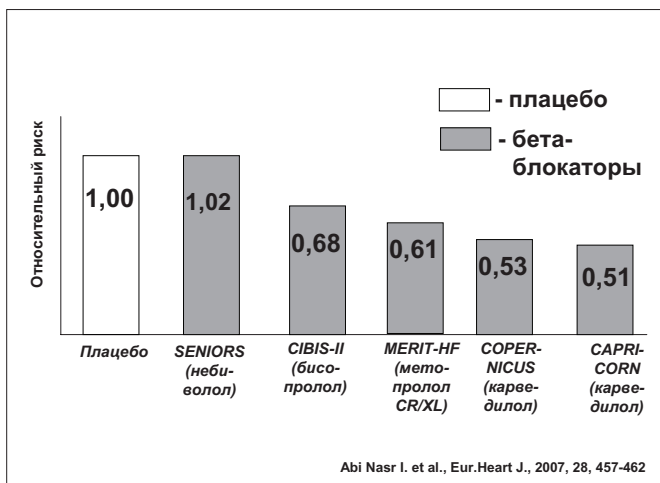


Рис. 4. Превентивный эффект бета-блокаторов в отношении возникновения фибрилляции предсердий при ХСН: данные метаанализа (n=11952) [62]

частоте возникновения тромбоэмболических осложнений среди пациентов, принимавших неселективные ББ, была на 17% ниже, чем у больных, принимавших селективные бета-антагонисты, — при том что группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести СН, структуре фармакотерапии, включая процент приема антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств [63]. При детализации результатов оказалось, что вышеуказанное различие было достигнуто за счет снижения (на 22%) риска возникновения острых форм ишемической болезни сердца, но не инсульта и легочной тромбоэмболии, частота которых в обеих группах была сопоставимой.

Представленные выше данные вполне согласуются с потенциальными различиями в выраженности кардиопротекторного эффекта неселективной и селективной бета-блокады при ХСН, обсуждавшимися выше. В этой связи нелишним будет упомянуть и о существенно более низкой частоте внезапной смерти пациентов с ХСН, принимавших карведилол, в сравнении с больными, принимавшими метопролол в исследовании COMET (снижение относительного риска на 23%, $p < 0,007$) [64].

Безопасность

Само собой разумеется, что те или иные преимущества, касающиеся клинической эффективности препарата, могут быть сведены на нет недостаточным профилем его безопасности. Относительно влияния фармакодинамических свойств карведилола на его переносимость могут возникнуть два основных вопроса: 1) насколько неселективный характер бета-блокады повышает риск его побочного действия и 2) не увеличивают ли риск артериальной гипотензии (в первую очередь в период титрования дозы) периферические вазодилатирующие свойства

карведилола, не ограничивают ли они возможность достижения его целевой дозы?

Сразу отметим, что применительно к карведилолу из побочных эффектов, связанных с его β_2 -блокирующим действием, реальную проблему (по крайней мере, с теоретических позиций) может представлять ухудшение бронхиальной проводимости. В то же время сопряженная с β_2 -блокадой возможность ухудшения периферического кровотока для карведилола не является актуальной, поскольку этому препятствуют его α_1 -блокирующая активность и улучшение под его влиянием вазодилатирующей функции эндотелия. У пациентов как с артериальной гипертензией, так и с ХСН (в уже упоминавшемся выше исследовании КОРИОЛАН) карведилол (Кориол) улучшал показатели периферического кровотока [46, 65].

Что касается влияния карведилола на функцию бронхов, то, вопреки ожиданиям, его прием не сопряжен с ощутимым риском ее ухудшения [66]. В исследовании COPERNICUS, в котором его средняя поддерживающая доза составляла 37 мг, а 60% пациентов принимали целевую дозу 50 мг, частота клинических явлений, обозначенных как «одышка» и «бронхит», достоверно не различалась в группах плацебо и карведилола [5]. В американской программе испытания карведилола USCP частота возникновения кашля в группе его приема и в группе плацебо была сопоставимой (8 и 10% соответственно) [19]. По результатам выполненного в Австралии ретроспективного анализа [67] 85% пациентов с ХСН и сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) хорошо переносили карведилол, а, по данным американского регистра CIM-HF, 93% пациентов с ХОЗЛ и I-III степенями нарушения дыхательной функции были в состоянии принимать карведилол в средней поддерживающей дозе (40,2 мг), близкой к таковой в исследовании COPERNICUS. В качестве объяснения такой вполне удовлетворительной в большинстве случаев переносимости карведилола пациентами с легкой и умеренной ХОЗЛ обсуждается его антагонистическое действие по отношению к α_1 -рецепторам, локализованным в гладкой мускулатуре бронхов [66], а также, гипотетически, его антиоксидантный эффект, если иметь в виду существенную роль свободнорадикального оксидантного стресса в патогенезе ХОЗЛ [68]. Частота случаев артериальной [68] гипотензии на фоне приема карведилола, по данным испытания USCP, составила 9% (против 4% в группе плацебо), причем в целом по исследованию средние величины систолического и диастолического артериального давления (АД) не претерпевали достоверных изменений на фоне приема как

плацебо, так и карведилола [19]. Частота прекращения приема карведилола и метопролола по различным причинам в исследованиях USCP и MERIT-HF (характеризующихся сходными клиническими характеристиками включенных в них пациентов) была сопоставима в отношении как гипотензии (0,3 и 0,6% соответственно), так и головокружения (0,4 и 0,6%) и общей слабости (0,8 и 0,7%), что демонстрирует отсутствие лимитирующего влияния вазодилатирующих свойств карведилола на его клиническую переносимость. Наконец, в исследовании COPERNICUS в подгруппе пациентов с наиболее низкими (85-95 мм рт. ст.) уровнями систолического АД в период титрования активного препарата не наблюдали существенного снижения АД. Более того, к его окончанию в группе активного лечения отмечено умеренное, однако достоверное его возрастание, что связывают с улучшением насосной функции сердца [69].

Наиболее полную информацию о профиле переносимости лекарственных средств позволяют получить их испытания у пациентов пожилого и старческого возраста, характеризующихся более значительной частотой сопутствующих патологических состояний и пропорциональным возрасту снижением адаптивных возможностей регуляторных систем. В проспективном исследовании COLA II, охватившем 1030 пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA старше 70 лет, получавших карведилол, удовлетворительная переносимость последнего отмечена у 84% пациентов в возрасте 70-75 лет, у 77% — в возрасте 76-80 лет и у тех же 77% — в группе лиц старше 80 лет при средних суточных дозировках препарата, составлявших более 50% от целевой во всех указанных группах (33, 30 и 29 мг соответственно). Хотя пациенты с сопутствующим ХОЗЛ, по сравнению с лицами без такового, реже соответствовали избранному исследователями критерию хорошей переносимости карведилола (непрерывный прием препарата в суточной дозе 12,5 мг минимум в течение 3 мес), 72% из них хорошо переносили препарат [70].

В сравнительном исследовании карведилола и бисопролола у пациентов с ХСН пожилого возраста (старше 65 лет), в котором оценивали переносимость 12-недельного титрования этих препаратов до оговоренных рекомендациями их целевых доз, карведилол и бисопролол характеризовались идентичной частотой достижения последних (25 и 24%). Прием бисопролола сопровождался достоверно большей частотой случаев развития брадикардии (16 против 11% в группе карведилола, $p=0,02$), в то время как на фоне карведилола чаще наблюдали побочные явления бронхо-респираторного характера

(10 против 4% в группе бисопролола, $p<0,001$). О сопоставимом в целом уровне переносимости обоих препаратов косвенно свидетельствовало отсутствие разницы в улучшении параметров качества жизни пациентов по данным опросника SF-36 [71].

Таким образом, представленные сравнительные данные о клинической переносимости трех представителей класса ББ, улучшающих выживаемость пациентов с ХСН — карведилола, бисопролола и метопролола CR/XL — позволяют прийти к выводу о сопоставимой, в целом, их переносимости, невзирая на различия фармакодинамических свойств.

Подведем итог. Если бы в медицине существовала практика составления рейтингов лекарственных средств по некоей сумме критериев их эффективности и безопасности, базирующихся на данных клинических исследований, то в ряду ББ, рекомендованных для лечения ХСН, на лидирующей позиции наверняка находился бы карведилол. Тем не менее, автор далек от искушения инициировать перенос модных ныне всяческих рейтинговых оценок в сферу клинической фармакотерапии, осознавая как рискованность, так этическую сторону такого подхода. Разумеется, представленная читателю попытка сравнительной научной оценки бета-адренергических антагонистов, рекомендованных сейчас для лечения ХСН, не может быть свободной от недочетов, а значит, может стать предметом обсуждения. Любая дискуссия на тему применения ББ при ХСН представляется ценной — прежде всего с позиций привлечения внимания врачей к данной практической проблеме, актуальность которой невозможно переоценить.

Литература

1. Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением // Укр. кардиол. журнал. — 2002. — № 12. — С. 5-9.
2. Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers? // Int.J.Cardiol. — 2007. — Vol. 120. — P. 10-27.
3. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 9-13.
4. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 2001-2007.
5. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomise Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 344. — P. 1651-1658.
6. Eichhorn E., Domanski M., Krause-Steinrauf H. et al. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure // N.Engl. J. Med. — 2001. — V. 344. — P. 1659-1667.
7. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart J. — 2005. — V. 26. — P. 215-225.
8. Xamoterol in severe heart failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 1-6.
9. Nuttall A., Snow H.M. The cardiovascular effects of ICI 118, 587; a beta-1 adrenoceptor partial agonist // Br J. Pharmacol. — 1982. — Vol. 77. — P. 381-388.

10. Andreka P., Aiyar N., Olson L.C. et al. Bucindolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium // *Circulation*. – 2002. – V. 105. – P. 2429-2434.
11. Moniotte S., Kobzik L., Feron O. et al. Upregulation of beta-3 adrenoceptors and altered contractive response to inotropic amines in human failing myocardium // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 1649-1655.
12. Broeders M.A.W., Doevendas P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third generation beta-blockers that augments vascular nitric oxide release // *Circulation*. – 2000. – V. 102. – P. 677-684.
13. Ignaro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blockers // *Blood Pressure*. – 2004. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 2-16.
14. Dulin B.R., Haas S.J., Krum H. Do Elderly systolic heart failure patients benefit from beta-blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12000 patients in large-scale clinical trials // *Am.J. Cardiol*. – 2005. – Vol. 95. – P. 896-898.
15. Yancy C.W., Fowler M.B., Colucci W.S. et al. Us Carvedilol Heart Failure Study Group. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure // *N.Engl.J.Med*. – 2001. – Vol. 344. – P. 1358-1365.
16. Coldstein S., Deedwania P., Gottlieb S. et al. For MERIT Study Group. Metoprolol CR/XL in black patients with heart failure // *Am.J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – P. 478-480.
17. Dargie H.J. Beta-blockers in heart failure // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 2-3.
18. Mc Murray J.J.V., Kendall M.J. Beta-blockers in heart failure // London: Martin Dunitz Ltd. – 2002. – 108 p.
19. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *N.Engl.J.Med*. – 1996. – Vol. 334. – P. 1349-1355.
20. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F. et al. For the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 7-13.
21. Metra M., Torp-Pedersen C., Swedberg K. et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial // *Eur. Heart J*. – 2005. – V. 26. – P. 2259-2268.
- 21A. Delea T., Stanford R., Hagiwara U. et al., 53 Annual Scientific Session of ACC/ANA, 2004
22. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесара Є.М. Зміни магістрального периферичного кровотоку та потік залежної вазодилаторної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю // *Укр. кард. журнал*. – 2006. – №1. – С. 48-51.
23. Воронков Л.Г., Бесара Є.М. Шкурат І.А. Вплив терапії карведілолом на клініко-функціональні параметри, стан скелетних м'язів та артеріальний кровоплин хворих з хронічною серцевою недостатністю // *Звіт про НДР*. – С. 43-50. Київ, 2004.
24. Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure // *J. Cardiac Failure*. – 1998. – Vol. 4, № 3, Suppl 1, S105.
25. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Сравнительная эффективность карведилола и бисопролола в лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда // *Рациональн. Фармакотер. в кардиол.* – 2008. – № 2. – С. 30-33.
26. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail*. – 2002. – Vol. 4 (2). – P. 125-130.
27. Huynh B.C., Rovner A., Rich M.W. Long-term survival in elderly patients hospitalized for heart failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial // *Arch. Intern. Med*. – 2006. – Vol. 166. – P. 1892-1898.
28. Katz A.M. Signal transduction within cells of the failing heart // In: Katz A.M. Heart Failure: pathophysiology molecular biology and clinical management. Lippincott Williams a. Wilkins, 2000. – P. 227-276.
29. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med*. – 1997. – Vol. 126(12). – P. 955-959.
30. Воронков Л.Г., Ткач Н.А., Гавриленко Т.І. Масса тела, чувствительность к инсулину и долгосрочная выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью и систолической функцией левого желудочка // *Патогенетичні/терапевтичні аспекти метаболічного синдрому (М-ли науково-практ. конференції) Харків, 27-28 жовтня, 2008 р.* – С. 17-18.
31. Anker S.D., Coats A.J.S., Roecker E.B. et al. Does carvedilol prevent and reverse cardia cachexia in patients with severe heart failure? Results of the COPERNICUS study // *Europ.Heart J*. – 2002. – Vol. 4 (suppl. Abstr.). – P. 394.
32. Weglicki W.D. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol // *Behringer Mannheim GmbH Ed*. – 1994. – 31 p.
33. Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // *Drugs Today*. – 1995. – V. 31. – Suppl F. – P. 1-23.
34. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G. et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoreceptor antagonist, is antioxidant and free radical scavenger // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 1992 a. – V. 263. – P. 92-98.
35. Yue T.L., Mc Kenna P.J., Lysko P.G. Carvedilol, a new antihypertensive, prevents oxidation of human low density lipoprotein by macrophages and copper // *Atherosclerosis*. – 1992. – V. 97. – P. 209-216.
36. Feuerstein G.S., Ruffolo R.R. Carvedilol, a novel vasodilating beta-blocker – V. 17. (Suppl B). – P. 24-29.
37. Yue T.L., Mc Kenna P.J., Ruffolo R.R. et al. Carvedilol, a new -adrenoreceptor antagonist and vasodilator antihypertensive drug, inhibits superoxide release from human neutrophils // *Europ. J. Pharmacol*. – 1992 d. – V. 214. – P. 277-280.
38. Feuerstein G.Z., Bril A., Ruffolo R.R. et al. Protective effects of carvedilol in the myocardium // *Amer. J. Cardiol*. – 1997. – V. 80. – Suppl 11 A.
39. Yue T.L., Wang X., Gu J.-L. et al. Carvedilol, a new vasodilating -adrenoreceptor blocker, inhibits oxidation of low-density lipoproteins by vascular smooth muscle cells and prevents leucocyte adhesion to smooth muscle cells // *J. Pharmacol Exp. Ther*. – 1995. – V. 273. – P. 1442-1449.
40. Feuerstein G., Yue T.-L., Ma Xo L., Ruffolo R.R. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol // *Progr. Cardiovasc. Dis*. – 1998. – V. 41. (Suppl 1). (N 1).
41. Castro P., Vukasovic J.L., Chiong M. et al. Effects of carvedilol on oxidative stress and chronotropic response to exercise in patients with chronic heart failure // *Europ. J. Heart*. – 2005. – Vol. 7. – P. 1033-1039.
42. Drexler H., Hornig B., Role of peripheral circulation and endothelial cell dysfunction // In: Heart Failure. Ed.D.L.Mann. Philadelphia, 2004. P. 109-122.
43. Воронков Л.Г., Шкурат І.А. Магістральний периферический кровоток и эндотелий-зависимая вазодилатация у больных с хронической сердечной недостаточностью: связь с показателями гемодинамики и клинико-функциональным статусом // *Кровообіг та гемостаз*. – 2003. – № 1. – С. 93-97.
44. Шкурат І.А. Магістральний периферійний кровоплин та плінозалежна вазодилатация: прогностичне значення у хворих із хронічною серцевою недостатністю // *Серце і судини*. – 2006. – № 1. – С. 77-81.
45. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardi transplantation, or death // *Eur. Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 65-69.
46. Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Амосова Е.Н. и др. Результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ – Альтернатива нососной Недостаточности сердца) // *Укр. кардіол. журнал*. – 2006. – № 5. – С. 8-14.
47. Bristow M.R., Hershberger R.E., Port J.D. et al. β -adrenergic pathways in non-failing and failing human ventricular myocardium // *Circulation*. – 1990. – V. 82. (Suppl 1). – I 12-I 15.
48. Kaumann A.J., Hall J.A., Murraj K.J. et al. A comparison of the effects of adrenaline and noradrenaline on human heart: the role of β_1 and β_2 adrenoreceptors in the stimulation of adenylate cyclase and contractive force // *Eur. Heart J*. – 1989. – (Suppl B). – P. 29-37.
49. Brodde O.E., Zerkowsky H.R., Borst H.G. et al. Drug-and disease-induced changes of human cardiac β_1 and β_2 adrenoreceptor // *Eur. Heart J*. – 1989. – V. 10 (Suppl B). – P. 38-44.
50. Gilbert E.M., Olsen S.L., Renlund D.G., Bristow M.R. Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol*. – 1993. – V. 71. – P. 23-29.
51. Bristow M.R., Hershberger R.E., Port J.D. β_1 and β_2 adrenergic receptor-mediated adenylate cyclase stimulation in nonfailing and failing human ventricular myocardium // *Mol. Pharmacol*. – 1989. – V. 35. – P. 293-303.
52. Kaye D.M., Lefkovits J., Jennings G.L. et al. Adverse consequences of high sympathetic nerve activity in the failing human heart // *J.Amer. Coll. Cardiol*. – 1995. – V. 26. – P. 1257-1253.
53. Azevedo E.R., Newton G.E., Floras J.S., Parker J.D. Reductions in filling pressure lower cardiac norepinephrine spillover in patients with chronic heart failure // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2053-2059.

54. Azevedo E.R., Kubo T., Mak S. et al. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2194-2199.
55. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy on the treatment containing carvedilol // *Eur. Heart J.* – 2007. – V. 28. – P. 989-995.
56. Al-Hesayen A., Azevedo E.R., Floras J.S. et al. Selective versus nonselective β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure: differential effects on myocardial energy substrate utilization // *Eur. Heart J.* – 2005. – V. 7. – P. 618-623.
57. Hansen O., Johansson B.W., Nilsson-Ehle P. Metabolic, electrocardiographic, and hemodynamic responses to increased circulating adrenaline: effects of selective and nonselective beta adrenoceptor blockade // *Angiology*. – 1990. – V. 41. – P. 175-188.
58. Stanley W.S., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Potential for pharmacological intervention // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – V. 33. – P. 243-257.
59. Lommi J., Kupari M., Yiki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 1998. – V. 81. – P. 45-50.
60. Fragasso G., Spoladore R., Baratto F. et al. New therapeutic strategies in heart failure: targeting free fatty acid oxidation // *New Arm. Med. J.* – 2008, Vol. 2, N 3, 8-19.
61. Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. et al. Comparative effects of carvedilol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis // *Amer. Heart. J.* – 2001. – V. 141. – P. 899-907.
62. Nasr A.I., Bouzamondo A., Hulot J-S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2007. – V. 28. – P. 457-462.
63. de Reuter O.R., Souverein P.C., Klungel O.H. et al. Non-selective vs. selective beta-blocker treatment and the risk of thrombo-embolic events in heart failure // *Eur. Heart J.* – 2011. – V. 13. – P. 220-226.
64. Remme W.J., Cleland J.G., Erhardt L. et al. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure // *Eur. Heart J.* – 2007. – V. 9. – P. 1128-1135.
65. Nogakawa Y., Akedo Y., Kaku S., Orimo H. Effect of carvedilol on common carotid arterial flow, peripheral hemodynamics and hemorheologic variables in hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1990. – V. 38. (Suppl 2). – S. 115-119.
66. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Радзевич А.Э. Применение карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких // *Журнал сер. недост.* Том 11, № 2 (58), 2010.
67. Krum H., Ninio D., MacDonald P. Baseline predictors of tolerability in patients with chronic heart failure // *Heart J.* – 2000. – V. 84. – P. 615-619.
68. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких // *Серцева недостатність*. – 2010. – № 1. – С. 12-19.
69. Rouleau J.L., Krum H., Katus H.A. Efficacy and safety of carvedilol tolerability in patients with low systolic blood pressure in the COPERNICUS study // *Eur. Heart J.* – 2002. – V. 4 (Suppl Abstr.). – P. 396.
70. Krum H., Hill J., Fruhwald F. et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study // *Eur. J. Heart* – 2006. – V. 8. – P. 302-307.
71. Dungen H-D., Apostolovic S., Incrot S. et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with chronic heart failure: the CIBIS-ELD trial // *Eur. J. Heart Failure*. – 2011. – V. 13. – P. 670-680.