

## Сидоренко Борис Алексеевич

- 1962-1964 — ординатор
- 1964-1967 — аспирант
- 1967-1977 — ассистент
- 1997-1999 — доцент
- 2000 — по настоящее время — заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ

## БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.*

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, кафедра кардиологии и общей терапии (зав. — проф. Б.А.Сидоренко), Москва

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов используются при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний более 40 лет. Первый  $\beta$ -адреноблокатор дихлоризопротеренол был создан в конце 50-х годов прошлого века, однако из-за выраженной внутренней симпатомиметической активности (ВСА) он оказался непригодным для клинического применения. В 1964 г. опубликованы первые сообщения о применении  $\beta$ -адреноблокатора без ВСА — пропранолола при лечении стенокардии напряжения и артериальной гипертензии. С тех пор были созданы несколько десятков препаратов со свойствами  $\beta$ -адреноблокаторов, из которых лишь около десяти выдержали испытание временем. Основными показаниями для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов служат стенокардия напряжения и артериальная гипертензия, а также нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца и гипертрофическая кардиомиопатия.

Долгие годы считалось, что  $\beta$ -адреноблокаторы, как препараты с кардиодепрессивным действием, нельзя назначать больным с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Однако за последние два десятилетия взгляды на место  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении ХСН коренным образом изменились. В значительной мере это связано с широким применением ингибиторов АПФ, которые сделали безопасным использование  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с ХСН.

Из противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов ХСН парадоксальным образом превратилась в одно из основных показаний для применения  $\beta$ -адреноблокаторов. При стенокардии напряжения и артериальной гипертензии возможно использование любых  $\beta$ -адреноблокаторов. Напротив, для длительного лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), как показали результаты крупных рандомизированных исследований, подходят всего лишь четыре или пять  $\beta$ -адреноблокаторов, а именно: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и тартрат, а также небиволол.

Для лучшего понимания механизмов терапевтических эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов при ХСН необходимо рассмотреть основы клинической фармакологии  $\beta$ -адреноблокаторов.

### Основы клинической фармакологии $\beta$ -адреноблокаторов

В основе фармакологических эффектов всех  $\beta$ -адреноблокаторов лежит их способность ослаблять физиологические и патофизиологические эффекты норадреналина и адреналина, которые опосредуются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическими рецепторами. В настоящее время различают два типа  $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -) и по меньшей мере три типа  $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -).

Адренергические рецепторы разделяются на пресинаптические, постсинаптические и экстрасинаптические в зависимости от их расположения относительно синаптических мембран постганглионарного симпатического нерва. Пресинаптические  $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренергические рецепторы опосредуют высвобождение норадреналина в синаптическую щель. При стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов высвобождение норадреналина уменьшается, в то время как при стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, наоборот, увеличивается. Иными словами,  $\alpha_2$ -адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи, а  $\beta_2$ -адренорецепторы — по механизму положительной обратной связи. Постсинаптические  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренергические рецепторы располагаются на мембранах клеток-мишеней и опосредуют эффекты норадреналина, который высвобождается в синаптическую щель из окончаний постганглионарных симпатических нервов. Экстрасинаптические  $\alpha_2$ -,  $\beta_2$ - и, по-видимому,  $\beta_3$ -адренорецепторы опосредуют преимущественно эффекты адреналина, циркулирующего в крови.

Знание физиологической роли пресинаптических  $\alpha_2$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов важно для понимания некоторых фармакологических эффектов блокаторов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, которые используются при лечении ХСН и артериальной гипертензии. Ясно, что в условиях блокады  $\alpha_2$ -адренорецепторов высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов увеличивается, а в условиях блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов, напротив, уменьшается.

Постсинаптические  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренергические рецепторы располагаются на мембранах клеток-мишеней и опосредуют эффекты норадреналина, который высвобождается в синаптическую щель из окончаний постганглионарных симпатических нервов. Экстрасинаптические  $\alpha_2$ -,  $\beta_2$ - и, по-видимому,  $\beta_3$ -адренорецепторы опосредуют преимущественно эффекты адреналина, циркулирующего в крови [1–3].

Бета-адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении  $\beta_1$ -адренергических рецепторов.

Наряду с блокадой  $\beta_1$ -адренергических рецепторов,  $\beta$ -адреноблокаторы могут блокировать или не блокировать  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы. В первом случае говорят о неселективных  $\beta$ -адреноблокаторах, во втором — о  $\beta_1$ -селективных препаратах. Способность различных  $\beta$ -адреноблокаторов блокировать

$\beta_3$ -адренорецепторы недостаточно изучена. Из литературы можно заключить, что такие неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, как пиндолол и пропранолол, наряду с  $\beta_2$ -рецепторами блокируют также  $\beta_3$ -адренорецепторы, которые опосредуют липолиз и термогенез в коричневой жировой ткани (табл. 1). С другой стороны, такие высокоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы, как бисопролол и небиволол, по-видимому, не оказывают существенного влияния на функциональную активность  $\beta_3$ -адренорецепторов. Поэтому можно предположить, что небиволол и бисопролол — наиболее безопасные среди доступных  $\beta$ -адреноблокаторов для длительного лечения ХСН и артериальной гипертензии у больных не только с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом, но и с метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией.

Бета-адреноблокаторы, помимо  $\beta_1$ -селективности (или кардиоселективности, как называли это свойство раньше) различаются наличием или отсутствием ВСА, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного действия и т. д. Из всех этих дополнительных свойств  $\beta$ -адреноблокаторов клиническое значение имеют лишь сосудорасширяющее действие и липофильность, а также наличие или отсутствие ВСА.

Общепринятой классификации  $\beta$ -адреноблокаторов не существует. Препараты, применяемые для длительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, удобно разделить на следующие группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и  $\beta_1$ -адреноселективности:

1.  *$\beta$ -адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:* (а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.); (б)  $\beta_1$ -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).

2.  *$\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:* (а) неселективные (буциндолол, карведилол, лабетолол, пиндолол и др.); (б)  $\beta_1$ -селективные (небиволол, целипролол и др.) [3–6].

Нарушения гемодинамики у больных с артериальной гипертензией и ХСН характеризуются, помимо прочего, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), которое объясняется рефлекторной активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновых систем в ответ на уменьшение сердечного выброса. Поэтому для длительной терапии артериальной гипертензии и ХСН предпочтительнее использовать  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами. Из “вазодилатирующих”  $\beta$ -адреноблокаторов только о карведилоле известно, что он улучшает выживаемость у больных с ХСН, а также после инфаркта миокарда. Что касается других “вазодилатирующих”  $\beta$ -адреноблокаторов,

Таблица 1

Преимущественная органная локализация трех подтипов  $\beta$ -адренорецепторов и эффекты их блокады

| Органная локализация         | Подтип $\beta$ -рецепторов                                                   | Эффекты блокады                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нервная система              | $\beta 1$ -рецепторы<br>$\beta 2$ -рецепторы                                 | ?<br>Торможение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон. Ухудшение настроения и другие психо-неврологические нарушения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Сердце                       | $\beta 1$ -рецепторы<br><br>$\beta 2$ -рецепторы<br><br>$\beta 3$ -рецепторы | Уменьшение частоты и силы сокращений миокарда (отрицательное хроно- и инотропное действие) ( $\beta 1 > \beta 2$ )<br>Удлинение диастолы, а значит, времени перфузии миокарда<br>Уменьшение скорости расслабления ЛЖ в диастолу (отрицательное люзитропное действие) ( $\beta 1 > \beta 2$ )<br>Замедление проведения импульса через АВ-узел (отрицательное дромотропное действие) Снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, или антифибрилляторное, действие) ( $\beta 1 + \beta 2$ )<br>Удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий (профилактика мерцания предсердий) Торможение апоптоза (предотвращение гибели кардиомиоцитов в перинфарктной зоне, а также при ХСН) констрикция коронарных артерий, а значит, уменьшение коронарного кровотока<br>Стимуляция апоптоза (возможный вклад в обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с артериальной гипертензией)<br>Увеличение частоты и силы сокращений миокарда (положительное хроно- и инотропное действие) ( $\beta 1 > \beta 2$ )<br>Увеличение функциональной активности $\beta 1$ -рецепторов, которая обычно снижается при ХСН |
| Почки                        | $\beta 1$ -рецепторы<br>$\beta 2$ -рецепторы                                 | Уменьшение секреции ренина ( $\beta 1 > \beta 2$ )<br>Констрикция почечных артерий, а значит, уменьшение почечного кровотока ( $\beta 1 + \beta 2$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Системные артерии            | $\beta 1$ -рецепторы<br><br>$\beta 2$ -рецепторы                             | Увеличение синтеза простаглицлина в эндотелиальных клетках (и, косвенным образом – вазодилатация и торможение агрегации тромбоцитов) Уменьшение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (усиление фибринолитической активности крови)<br>Вазоконстрикция с уменьшением регионарного кровотока и увеличением ОПСС и посленагрузки на ЛЖ, что нежелательно для больных с ХСН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Бронхи                       | $\beta 1$ -рецепторы<br>$\beta 2$ -рецепторы                                 | ?<br>Бронхоконстрикция (вплоть до бронхоспазма), что нежелательно у больных с сопутствующим обструктивным заболеванием легких ( $\beta 2 > \beta 1$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Эритроциты                   | $\beta 1$ -рецепторы<br>$\beta 2$ -рецепторы                                 | ?<br>Торможение калий-натриевого насоса, а значит, уменьшение входа ионов калия внутрь гепатоцитов (предотвращение гипокалиемии)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Жировая ткань и липиды крови | $\beta 1$ -рецепторы                                                         | Торможение активности липопротеидлипазы, которая катализирует расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а значит, повышение уровня триглицеридов в крови ( $\beta 1 + \beta 2$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Сексуальная функция          | $\beta 1$ -рецепторы<br>$\beta 2$ -рецепторы<br>$\beta 3$ -рецепторы         | ?<br>?<br>Торможение опосредованной цГМФ* вазодилатации, в том числе, в кавернозной ткани полового члена (эректильная дисфункция)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Примечание:** цГМФ\* – циклический гуанозинмонофосфат.

то они либо оказались неэффективными (как, например, буциндолол), либо вообще не изучались в крупных рандомизированных исследованиях (лабетолол, пиндолол и целипролол).

Из “вазодилатирующих”  $\beta$ -адреноблокаторов широкое клиническое применение получил лишь карведилол, который способен блокировать  $\alpha 1$ -адренерги-

ческие рецепторы. Благодаря своей  $\alpha 1$ -адреноблокирующей активности он уменьшает ОПСС и, тем самым, уменьшает постнагрузку на ЛЖ. Способность карведилола уменьшать ОПСС является его клинически значимым преимуществом перед обычными  $\beta$ -адреноблокаторами, которые либо значительно увеличивают ОПСС (как неселективные препараты), ли-

бо не оказывают на него существенного влияния или несколько увеличивают (как  $\beta 1$ -селективные препараты).

Благодаря своему сосудорасширяющему действию карведилол оказывает более благоприятное влияние на гемодинамику у больных с артериальной гипертензией или ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. Так, по данным 4-недельного сравнительного исследования у больных с артериальной гипертензией карведилол вызывал более значительное снижение уровней систолического и диастолического АД. При этом ОПСС значительно уменьшилось (в среднем на 13%) при лечении карведилолом, но значительно увеличилось (в среднем на 28%) при лечении метопрололом [7]. Эти данные позволяют считать карведилол  $\beta$ -адреноблокатором первого ряда для длительного лечения артериальной гипертензии и ХСН.

Способностью карведилола вызывать дилатацию системных артерий объясняется, почему у больных с ХСН сократительная функция ЛЖ улучшается при лечении карведилолом в большей степени, чем при лечении метопрололом.

Обычные неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы способствуют возникновению вазоконстрикции и повышению ОПСС в условиях стресса и во время курения, поскольку блокируют  $\beta 2$ -адренорецепторы, которые опосредуют вазодилатацию. Бета1-селективные препараты без сосудорасширяющих свойств не оказывают влияния на сосудистый тонус. Карведилол предотвращает вазоконстрикцию системных и коронарных артерий в условиях стресса и во время курения и потому может считаться  $\beta$ -адреноблокатором выбора для лечения артериальной гипертензии и ХСН, например, у злостных курильщиков.

Способностью карведилола блокировать  $\alpha 1$ -адренорецепторы на мембранах гладкомышечных клеток сосудов и бронхов объясняются и другие его, не совсем типичные для обычных  $\beta$ -адреноблокаторов, эффекты. В частности, он вызывает расширение почечных артерий, чем отчасти объясняется его нефропротективное действие. Например, блокируя  $\alpha 1$ -адренорецепторы в почках, карведилол не только увеличивает почечный кровоток, но и снижает повышенное давление в почечных клубочках за счет дилатации выносящих клубочковых артерий, а также тормозит реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах [8-10]. Карведилол — единственный из  $\beta$ -адреноблокаторов, о котором известно, что он может уменьшать экскрецию альбуминов с мочой независимо от снижения системного АД. По выраженности антиальбинурического действия карведилол сравним с ингибиторами АПФ [10-12].

Блокируя  $\alpha 1$ -адренорецепторы на мембранах гладкомышечных клеток бронхов, карведилол вызы-

вает небольшую бронходилатацию, которая может уравновешивать бронхоконстрикцию, вызываемую блокадой  $\beta$ -адренорецепторов. Поэтому у больных с ХОБЛ карведилол более безопасен, чем обычные неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы [13].

Среди доступных  $\beta$ -адреноблокаторов карведилол выделяется тем, что он повышает чувствительность тканей к действию инсулина, тогда как другие  $\beta$ -адреноблокаторы снижают ее [8, 9]. Карведилол — неселективный  $\beta$ -адреноблокатор; поэтому он эффективно предотвращает гипокалиемию и оказывает более выраженное антифибрилляторное действие, чем  $\beta 1$ -селективные препараты [10, 14].

Таким образом, благодаря  $\alpha 1$ -адреноблокирующим свойствам карведилол имеет улучшенный гемодинамический и метаболический профиль по сравнению со всеми другими доступными  $\beta$ -адреноблокаторами.

Из  $\beta$ -адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств и ВСА для длительной терапии ХСН наиболее подходят  $\beta 1$ -селективные препараты, которые в меньшей степени, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, повышают ОПСС, по крайней мере в начале терапии. Ведь  $\beta 1$ -селективные блокаторы блокируют  $\beta 2$ -адренорецепторы, которые опосредуют дилатацию артерий и артериол. Кроме того, при лечении  $\beta 1$ -селективными блокаторами вазоконстрикторная реакция на катехоламины выражена слабее, чем при лечении неселективными препаратами. Эта вазоконстрикторная реакция на катехоламины, иногда проявляющаяся резким подъемом АД, наблюдается при психоэмоциональном стрессе, курении сигарет, употреблении кофеина (с кофе или чаем), гипогликемии (у больных сахарным диабетом), а также после внезапной отмены клонидина и других агонистов центральных  $\alpha 2$ -адренорецепторов.

У подавляющего большинства больных с ХСН ОПСС повышено и потому дальнейшее его повышение под влиянием  $\beta$ -адреноблокаторов особенно нежелательно, поскольку создаст дополнительную посленагрузку на ЛЖ, которая может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности. Поэтому из  $\beta$ -адреноблокаторов без вазодилатирующих свойств для лечения ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ используются лишь  $\beta 1$ -селективные блокаторы, в то время как неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы вроде пропранолола и тимолола считаются небезопасными, особенно у больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

Бета1-селективные адреноблокаторы больше подходят для длительного применения у больных с ХСН не только из-за того, что не вызывают существенного повышения ОПСС. Эти препараты, по определению, блокируют  $\beta 1$ -адренорецепторы, которые опосредуют многие нежелательные для больных с ХСН эф-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика  $\beta$ -адреноблокаторов, которые используются (или использовались) при лечении хронической сердечной недостаточности**

| Препарат         | $\beta$ 1-селективность | ВСА             | $\alpha$ -блокада | Липофильность | Другие свойства                                 |
|------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|---------------|-------------------------------------------------|
| Пропранолол      | 0 (1 : 2)               |                 | 0                 | +3            | Препарат-прототип                               |
| Атенолол         | +2 (1 : 15—35)          | 0               | 0                 | -1            | Длительное действие                             |
| Бетаксолол       | +2 (1 : 35—40)          | 0               | 0                 | +1            | Сверхдлительное действие                        |
| Бисопролол       | +3 (1 : 100—120)        | 0               | 0                 | +2            | Длительное действие                             |
| Буциндолол       | 0                       | +1              | + ( $\alpha$ 1)   | -1            | Вазодилатация                                   |
| Карведилол       | 0 (1 : 7)               | 0               | +2 ( $\alpha$ 1)  | +3            | Вазодилатация                                   |
| Метопролол       | +2 (1 : 75—80)          | 0               | 0                 | +2            |                                                 |
| Метопролол CR/XL | +2 (1 : 75—80)          | 0               | 0                 | +2            | Длительное действие                             |
| Небиволол        | +4 (1 : 290—295)        | 0               | 0                 | +3            | Вазодилатация                                   |
| Соталол          | 0                       | 0               | 0                 | -1            | Антиаритмические свойства препаратов III класса |
| Целипролол       | +2 (1 : 70—100)         | +2 ( $\beta$ 2) | +1 ( $\alpha$ 2)  | 0             | Вазодилатация                                   |

**Примечание:** в скобках указаны значения индекса  $\beta$ 1-селективности; ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность.

фекты гиперактивации симпатико-адреналовой системы, но оказывают минимальное влияние на  $\beta$ 2- и  $\beta$ 3-адренорецепторы, опосредующие, в основном, полезные эффекты катехоламинов. Из фармакологических эффектов блокады  $\beta$ 2-адренорецепторов полезными при артериальной гипертензии и ХСН можно считать лишь предотвращение гипокалиемии путем блокады входа ионов калия в гепатоциты и эритроциты, а также антифибрилляторное действие, которое более выражено при одновременной блокаде  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов (табл. 1).

Также  $\beta$ 1-селективные адреноблокаторы более безопасны у больных с ХОБЛ и в меньшей степени ухудшают липидный состав крови и метаболизм глюкозы, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы. Также предполагают, что сосудорасширяющее действие  $\beta$ 1-селективных препаратов несколько более выражено, чем действие неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов [1–4]. Возможно, это связано с тем, что при избирательной блокаде  $\beta$ 1-адренорецепторов уменьшается образование ангиотензина II (в результате уменьшения секреции ренина) и увеличивается высвобождение простациклина из эндотелиальных клеток (табл. 1).

Бета-адреноблокаторы, блокируя  $\beta$ 2-адренорецепторы бета-клеток поджелудочной железы, уменьшают секрецию инсулина, что сопровождается повышением базальных уровней глюкозы. По некоторым наблюдениям,  $\beta$ -адреноблокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, увеличивают риск развития сахарного диабета 2 типа у больных гипертонической болезнью. Учитывая, что у 20–30% больных с артериальной гипертензией или ХСН имеется сахарный диабет, неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы не рекомендуется использовать для длительного лечения ХСН, если только они не обладают  $\alpha$ -адреноблокирующими свойствами.

Учитывая гемодинамические, бронхиальные и ме-

таболические эффекты  $\beta$ 1-адреноблокаторов, они больше подходят для длительной терапии ХСН, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, особенно у больных с сопутствующим сахарным диабетом, обструктивным заболеванием легких, поражением периферических артерий, а также у злостных курильщиков.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика  $\beta$ -адреноблокаторов, которые используются (или использовались) при лечении ХСН, по материалам данной литературы [1, 6, 15 – 20].

Следует помнить, что  $\beta$ 1-селективность является относительной и наблюдается лишь при назначении сравнительно небольших доз “ $\beta$ 1-селективных” препаратов. По этой причине рекомендуется не назначать даже высокоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (например, бисопролол или небиволол) больным с сопутствующей бронхиальной астмой или тяжелым обструктивным бронхитом.

Сравнительная характеристика некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов, которые применяются (или применялись) при лечении ХСН, приведена в табл. 2.

Недавние исследования показали важное клиническое значение такого физико-химического свойства  $\beta$ -адреноблокаторов, как растворимость в жирах и воде. На основании растворимости в жирах и воде  $\beta$ -адреноблокаторы разделяют на три группы: (1) липофильные (бетаксолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др.); (2) гидрофильные (атенолол, буциндолол, надолол, соталол и др.); и (3) амфифильные (ацебутолол, бисопролол, пиндолол др.).

Наибольшей липофильностью обладают карведилол, небиволол, пенбутолол и пропранолол. Умеренная липофильность у альprenолола, окспренолола, тимолола, метопролола, пиндолола и ацебутолола. Напротив, атенолол, буциндолол, надолол и соталол плохо растворяются в жирах и относятся к гидрофильным  $\beta$ -адреноблокаторам [1, 6, 20]. До недавне-

Таблица 3

**Влияние длительной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами на смертность больных, перенесших инфаркт миокарда\***

| Препараты                             | $\beta$ 1-селективность | BCA                        | Относительный риск смерти |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|
| $\beta$ -адреноблокаторы (в целом)    |                         |                            | 0,77 (0,69—0,85)          |
| В том числе:                          |                         |                            |                           |
| Гидрофильные $\beta$ -адреноблокаторы |                         |                            |                           |
| Атенолол                              | +2                      | 0                          | 1,02 (0,52—1,99)          |
| Соталол                               | 0                       | 0                          | 0,81 (0,54—1,21)          |
| Липофильные $\beta$ -адреноблокаторы  |                         |                            |                           |
| Альпренолол                           | 0                       | +2                         | 0,83 (0,59—1,17)          |
| Ацебутолол                            | +1                      | +1 ( $\beta$ 1)            | 0,49 (0,25—0,93)          |
| Метопролол                            | +2                      | 0                          | 0,80 (0,66—0,96)          |
| Оксспренолол                          | 0                       | +2 ( $\beta$ 1= $\beta$ 2) | 0,91 (0,71—1,17)          |
| Пиндолол                              | 0                       | +3 ( $\beta$ 2)            | 0,96 (0,60—1,55)          |
| Практилол                             | +2                      | 0                          | 0,80 (0,63—1,02)          |
| Пропранолол                           | 0                       | 0                          | 0,71 (0,59—0,85)          |
| Тимолол                               | 0                       | 0                          | 0,59 (0,46—0,77)          |
| Липофильный $\beta$ -адреноблокатор   |                         |                            |                           |
| Карведилол (CAPRICORN, 2001)          | 0                       | 0                          | 0,77 (0,60—0,98)          |

\* — Мета-анализ N. Freemantle и соавт. (1999) [21], с изменениями и дополнениями, касающимися карведилола (исследование CAPRICORN [22]).

го времени считалось, что от липофильных свойств зависят лишь фармакокинетические особенности  $\beta$ -адреноблокаторов. Недавно стало известно, что различия в физико-химических свойствах  $\beta$ -адреноблокаторов не только определяют основные особенности их фармакокинетики, но также имеют важное клиническое значение. По-видимому, лишь липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы обладают кардиопротективным действием.

Зависимость выраженности кардиопротективного действия  $\beta$ -адреноблокаторов от степени их липофильности подтверждается результатами рандомизированных исследований по применению различных препаратов у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Так, мета-анализ нескольких контролируемых исследований показал, что кардиопротективный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов не зависит от наличия или отсутствия у них  $\beta$ 1-селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как ВСА и липофильность [21, 22]. Достоверное снижение смертности после инфаркта миокарда наблюдается лишь при применении таких липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов без ВСА, как ацебутолол, карведилол, метопролол, пропранолол и тимолол (табл. 3).

**Результаты крупных рандомизированных исследований**

К началу 90-х годов прошлого века наиболее перспективными  $\beta$ -адреноблокаторами для длительного лечения больных с ХСН были признаны четыре препарата — бисопролол, буциндолол, карведилол и метопролол. Эти  $\beta$ -адреноблокаторы значительно различаются между собой по степени  $\beta$ 1-селективности, липофильности и длительности действия, а также на-

личием и отсутствием вазодилатирующих свойств (табл. 2).

Среди этих  $\beta$ -адреноблокаторов наибольшей  $\beta$ 1-селективностью обладает бисопролол, а наименьшей — буциндолол. У карведилола  $\beta$ 1-селективности практически нет. Лучше всего растворяется в жирах карведилол, а хуже всего — буциндолол. Буциндолол и карведилол оказывают сосудорасширяющее действие, тогда как бисопролол и метопролол не обладают вазодилатирующими свойствами. За исключением карведилола и метопролола, другие  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают длительное действие, что позволяет назначать их один раз в день.

Изучение влияния бисопролола, карведилола и метопролола на течение и исходы ХСН изучалось в более чем десяти крупных рандомизированных исследованиях, выполненных в 90-е годы прошлого века. Буциндолол изучался в одном крупном и нескольких небольших плацебо-контролируемых исследованиях. В эти исследования включались больные ХСН с I—IV функциональным классом (ФК), обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <35—40%). До рандомизации с помощью ингибиторов АПФ, диуретиков и сердечных гликозидов стабилизировали состояние больных. Для участия в исследованиях, как правило, отбирались лишь больные, удовлетворительно переносившие пробные дозы  $\beta$ -адреноблокаторов.

Анализ результатов завершенных рандомизированных исследований показывает, что при ХСН, как и в случае инфаркта миокарда, далеко не все  $\beta$ -адреноблокаторы способны улучшать выживаемость больных при длительном назначении. В частности, в многоцентровом плацебо-контролируемом исследо-

Таблица 4

Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на смертность больных с ХСН (результаты >30 рандомизированных исследований)

| $\beta$ -адреноблокаторы                                                                 | Число больных/<br>число исследований | Снижение риска<br>смерти (в %) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| $\beta$ -адреноблокаторы в целом<br>(без исследований BEST, COPERNICUS, COMET и SENIORS) | 12068/27                             | 34                             |
| Бисопролол (CIBIS-I)                                                                     | 641/1                                | 20                             |
| Бисопролол (CIBIS-II)                                                                    | 2647/1                               | 34                             |
| Бисопролол (в целом; 2 исследования)                                                     | 3288/2                               | 29                             |
| Буциндолол (без исследования BEST)                                                       | 209/4                                | 17                             |
| Буциндолол (BEST)                                                                        | 2708/1                               | 10                             |
| Карведилол (USCHF5)                                                                      | 1094/1                               | 65                             |
| Карведилол (ANZ)                                                                         | 415/1                                | 24                             |
| Карведилол (без исследования COPERNICUS)                                                 | 1658/2                               | 49                             |
| Карведилол (исследование COPERNICUS)                                                     | 2289/1                               | 35                             |
| Карведилол (в целом; 3 исследования)                                                     | 3947/3                               | 41                             |
| Метопролола тартрат (обычная форма; MDC)                                                 | 383/1                                | +19                            |
| Метопролола тартрат (в целом; 8 исследований)                                            | 575/8                                | 0                              |
| Метопролола тартрат (исследование COMET vs карведилол)**                                 | 3029/1                               | 34                             |
| Метопролол CR/XL (MERIT-HF)                                                              | 3991/1                               | 34                             |
| Небиволол (SENIORS)                                                                      | 2128/1                               | 12                             |
| Подгруппа < 75 лет и фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$                                      |                                      | 38                             |

**Примечание.** Знак (+) указывает на увеличение смертности; \*\* - в исследовании COMET сравнивались эффекты метопролола и карведилола. Смертность в группе больных, получавших метопролол, была на 17–23% выше, чем в группе больных, получавших карведилол. Учитывая, что в плацебо-контролируемых исследованиях карведилол снижал смертность в среднем на 41%, можно предположить, что по сравнению с плацебо метопролола тартрат снизит смертность в среднем на 32–34%.

вании BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial) гидрофильный  $\beta$ -адреноблокатор с ВСА буциндолол не улучшал выживаемости у больных с ХСН III–IV ФК с фракцией выброса ЛЖ  $\leq 35\%$  [23] (табл. 4).

С другой стороны, высокую профилактическую эффективность при ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, продемонстрировали такие липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, как бисопролол, карведилол, метопролол и небиволол.

Наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов были получены в трех рандомизированных исследованиях, в которых оценивались эффективность и безопасность карведилола [24–26] (табл. 4).

По сводным данным этих исследований, применение карведилола значительно улучшает выживаемость больных с ХСН I–IV ФК, снижая смертность на 24–65% (в среднем на 41%). Более эффективным карведилол был у больных с ХСН, обусловленной выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ  $\leq 35\%$ ).

Бисопролол – липофильный  $\beta$ 1-селективный препарат без ВСА – вызывал значительное, но статистически недостоверное снижение смертности (в среднем на 20%) у больных с ХСН преимущественно ПФК и фракцией выброса ЛЖ  $\geq 40\%$  в плацебо-контролируемом исследовании CIBISI (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [27]. Недостаточная эффективность бисопролола в исследовании CIBIS, возможно, связа-

на со сравнительно низкой “целевой” дозой препарата, которая составляла всего 5 мг/сут.

В крупном плацебо-контролируемом исследовании CIBIS-II “целевая” доза бисопролола был увеличена до 10 мг/сут [28]. В результате длительная терапия препаратом сопровождалась достоверным снижением смертности у больных с ХСН преимущественно III ФК и с фракцией выброса ЛЖ  $\leq 35\%$  (в среднем на 34%;  $p < 0,0001$ ).

По сводным данным первого и второго исследований CIBIS, высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор без дополнительных свойств – бисопролол – снижает общую смертность больных с умеренной и тяжелой ХСН в среднем на 29% (табл. 4).

По данным нескольких небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, метопролола тартрат, липофильный  $\beta$ 1-селективный препарат без ВСА, не улучшает выживаемости у больных с ХСН (табл. 4). Пользу от его применения удалось доказать лишь в крупном рандомизированном исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), в котором сравнивались эффекты метопролола и карведилола у 3029 больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса  $\leq 35\%$ ) [29]. В исследовании COMET смертность больных с ХСН, получавших метопролола тартрат, была на 17% выше, чем у получавших карведилол. Анализ результатов исследования COMET по подгруппам показал, что карведилол осо-

бенно превосходил метопролол у больных с ХСН II ФК (снижение смертности, в среднем, на 32%), а также у мужчин (на 20%) и больных с систолическим АД  $\geq 140$  мм рт. ст. (на 29%). В то же время практически не было различий в смертности между сравниваемыми группами в подгруппе больных с ХСН III ФК и у женщин.

В исследовании COMET метопролол сравнивался не с плацебо, а с высокоэффективным карведилолом, который в плацебо-контролируемых исследованиях снижал смертность больных с ХСН в среднем на 41%. Поэтому очевидно, что хотя метопролол был менее эффективным, чем карведилол, он явно значительно более эффективен, чем плацебо (в среднем на 34%). Следовательно, результаты исследования COMET могут служить косвенным доказательством способности метопролола тартрата улучшать прогноз жизни у больных с ХСН по сравнению с плацебо (табл. 5).

Высокая эффективность ретардной формы метопролола была продемонстрирована в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure). В этом исследовании метопролол-CR/XL (в дозе до 200 мг/сут) улучшал выживаемость у больных с ХСН преимущественно II и IV ФК и с фракцией выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ , снижая общую смертность в среднем на 34%) [30].

Данные, полученные в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure), показали, что способность  $\beta$ -адреноблокаторов улучшать отдаленный прогноз при ХСН определяется не только свойствами самого препарата, но и составом больных, включенных в исследование. В исследовании SENIORS включали больных с ХСН в возрасте 70 лет и старше независимо от величины фракции выброса ЛЖ [31]. В целом полученные результаты оказались разочаровывающими — суперселективный и высоколипофильный  $\beta$ -адреноблокатор небиволол (небилет) недостоверно снизил смертность у пожилых больных с ХСН преимущественно II и IV ФК — всего лишь на 12%. Анализ полученных данных по подгруппам позволил определить категорию пожилых больных, у которых небиволол значительно снижал смертность. Наибольшее снижение смертности при лечении небивололом отмечено в подгруппе больных моложе 75 лет и фракцией выброса ЛЖ  $\leq 35\%$  — в среднем на 38%, что сравнимо с результатами исследований, в которых была продемонстрирована эффективность карведилола, бисопролола и метопролола-CR/XL. Отсюда следует общий вывод о том, что если  $\beta$ -адреноблокаторы и улучшают отдаленный прогноз жизни при ХСН, то лишь у больных с фракцией выброса ЛЖ  $\leq 35$ —40%.

Таким образом, в настоящее время имеются дан-

ные, что всего пять липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов способны улучшать отдаленный прогноз и снижать смертность больных с ХСН и фракцией выброса ЛЖ  $\leq 35$ —40%, а именно: бисопролол (бисогамма, конкор, коронал), карведилол (акридиллол, дилатренд), метопролола тартрат (беталок, метокард, эгиллок), метопролола сукцинат-ретард (беталок-3ОК, ЭМ3ОК) и небиволол (небилет).

В начале нынешнего столетия проводился самый последний анализ данных, полученных в крупных рандомизированных исследованиях по изучению эффективности и безопасности таких  $\beta$ -адреноблокаторов, как бисопролол, карведилол, метопролол и небиволол. Дополнительный анализ показал, что между отдельными  $\beta$ -адреноблокаторами с доказанной эффективностью имеются значительные различия, которые следует учитывать при выборе препарата для длительной терапии больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Во-первых, при ХСН  $\beta$ -адреноблокаторы с доказанной эффективностью улучшают прогноз жизни независимо от возраста больных. Для профилактической эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов имеет значение не возраст больных, а то обстоятельство, что у пожилых больных ХСН чаще протекает с незначительно нарушенной или сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Во-вторых, карведилол — единственный  $\beta$ -адреноблокатор с доказанной эффективностью, который снижает смертность больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, вне зависимости от этиологии заболевания и функционального класса. Бисопролол, по данным исследования CIBIS-II, малоэффективен при ХСН, связанной с дилатационной кардиомиопатией. По сравнению с ХСН неишемической этиологии у больных с инфарктом миокарда в анамнезе метопролол-CR/XL, судя по данным исследования MERIT-HF, более эффективен, а небиволол, по данным исследования SENIORS, напротив, менее эффективен.

В-третьих, только карведилол улучшает прогноз у больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом, которые составляют до 20—30% всех больных с ХСН. Ни бисопролол, ни метопролол-CR/XL не оказывают существенного влияния на течение ХСН у больных с сахарным диабетом. Эти различия объясняются тем, что лишь карведилол, благодаря своему  $\alpha_1$ -адреноблокирующему действию, может улучшать чувствительность тканей к действию инсулина.

В-четвертых, только о карведилоле известно, что он улучшает течение и исходы ХСН у негров, которые в США составляют до 20—30% всех больных с ХСН.

В-пятых, карведилол и бисопролол улучшают прогноз у больных с ХСН независимо от пола и, в частности, у женщин, которые составляют до 40—



50% всех больных с ХСН. Метопролол-CR/XL, по данным MERIT-HF, по-видимому, малоэффективен у женщин, а небиволол, по данным исследования SENIORS, — у мужчин.

В-шестых, только о карведилоле известно, что он улучшает выживаемость у больных с ХСН с мерцательной аритмией, частота которой при ХСН колеблется от 10% до 50%. В отличие от карведилола, бисопролол не улучшает прогноза жизни у больных с мерцанием предсердий. Данные об эффективности метопролола-CR/XL и небиволола у больных с мерцанием предсердий недоступны.

В-седьмых, карведилол имеет более благоприятный гемодинамический профиль, чем другие  $\beta$ -адреноблокаторы с доказанной эффективностью при ХСН. В частности, он в большей степени улучшает сократительную функцию ЛЖ и, снижая ОПСС, уменьшает постнагрузку на ЛЖ. Эти особые гемоди-

намические эффекты карведилола делают его применение более предпочтительным при ХСН у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ.

Таким образом, карведилол, в отличие от других  $\beta$ -адреноблокаторов с доказанной эффективностью при ХСН, может использоваться у самых разнообразных категорий больных и поэтому может считаться  $\beta$ -адреноблокатором первого ряда для длительного лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. С другой стороны, использование таких суперселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, как бисопролол и небиволол, представляется более предпочтительным у больных с сопутствующей ХОБЛ или эректильной дисфункцией. Удобство бисопролола, метопролола-CR/XL и небиволола при длительном применении (по сравнению с карведилолом, метопролола тартратом) заключается в том, что их можно принимать 1 раз в день.

### Литература

1. Cruickshank J. M., Prichard B. N. C. Beta-blockers in clinical practice. 2nd edition. Edinburg; Churchill Livingstone, 1994.
2. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Клиническое применение бета-адреноблокаторов. — Москва, 1994.
3. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Бета-адреноблокаторы. — Москва, 1996.
4. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. — *Europ. Heart J.*, 2004; 25: 1341—1362.
5. Sporer G., Feuerstein G. Z. The adrenergic pharmacology of carvedilol. — *Heart Failure Reviews*, 1999; 4: 21—27.
6. Christ M., Wehling M. b-Blocking agents in patients with coronary artery disease and myocardial infarction. — In: M. Bohm, J. H. Laragh, M. Zehender (eds.) From hypertension to heart failure. — Berlin et al. (Springer), 1998. — pp. 91—126.
7. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S. H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. — *Cardiovasc. Drugs and Therapy*, 1996; 10: 113—117.
8. McTavish D., Campoli-Richards D., Sorkin E. M. Carvedilol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. — *Drugs*, 1993; 45: 232—258.
9. Dunn C., Lea A., Wagstaff A. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. — *Drugs*, 1997; 54: 161—185.
10. Carlson W., Gilbert E. Carvedilol. — In: Messeli F. (ed.) Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, 1998. pp. 583—599.
11. Agrawal D., Wolf K., Berger A., Luft F. C. Effect of Antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. — *J. Human Hypertension*, 1996; 10: 551—555.
12. Bakris G. L., Fonseca V., Katholi R. E. et al. Differential effects of b-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. — *Hypertension*, 2005; 46: 1309—1315.
13. Sirak T. E., Jelic S., Le Jemtel T. H. Therapeutic update: Non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. — *JACC*, 2004; 44 (3): 497—502.
14. Feuerstein G. Z., Poste G., Raffiolo R. R., Jr. Carvedilol update III: Rationale for use in congestive heart failure. — *Drugs of Today*, 1995; 31 (5): 307—316.
15. Janssens W. J., Xhonnheux R., Janssen P. A. J. Animal pharmacology of nebivolol. — *Drug Invest.*, 1991; 3 (suppl. I): 13—24.
16. Janssens W. J., van de Water A., Xhonnheux R. et al. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. — *Eur. J. Pharmacology*, 1989; 159: 89—95.
17. Bristow M. R., Roden R. L., Loews B. D. et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. — *Clin. Cardiol.*, 1998; 21 (suppl. I): 1—3—1—13.
18. Bristow M., Port J. D. b-Adrenergic blockade in chronic heart failure. — *Scand. Cardiovasc. J.*, 1998; 32 (suppl. 47): 45—55.
19. Bristow M. b-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. — *Circulation*, 2000; 100: 558—560.
20. Cleophas T. J. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on  $\beta_1$ -adrenergic receptors. — *J. Clin. Med.*, 1998; 2: 2—8.
21. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systemic review and meta regression analysis. — *BMJ*, 1999; 318: 1730—1737.
22. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. — *Lancet*, 2001; 357 (9266): 1385—1390.
23. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial on beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. — *New Engl. J. Med.*, 2001; 344 (22): 1659—1667.
24. Packer M., Bristow M. R., Cohn J. N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure — *New Engl. J. Med.*, 1996; 334 (21): 1349—1355.
25. Australia/New Zealand Heart Failure Research Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with chronic heart failure. — *Lancet*, 1997; 349: 375—380.
26. Packer M., Coats A., Fowler M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. — *New Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1651—1858.
27. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. — *Circulation*, 1994, 90: 1765—1773.
28. CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial. — *Lancet*, 1999; 353 (9146): 9—13.
29. Poole-Wilson, Swedberg K., Cleland J. G. F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. — *Lancet*, 2003; 362 (9377): 7—13.
30. 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 (9169): 2001—2007.
31. Flather M. D., Shibata M. C., Coats A. J. S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). — *Europ. Heart J.*, 2005; 26: 215—225.