

Современный взгляд на применение блокаторов β -адренергических рецепторов у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью

Е.В. Привалова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Modern views on β -adrenoblocker therapy in elderly patients with chronic heart failure

E.V. Privalova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наиболее распространена среди пожилых. Существуют практические проблемы в применении блокаторов β -адренергических рецепторов у этой категории больных. Опубликованные результаты исследования SENIORS открывают новые возможности использования селективного β -адреноблокатора со свойствами NO-зависимой вазодилатации небиволола у больных с ХСН > 70 лет. Обсуждаются проблемы безопасности и эффективности назначения небиволола пожилым больным с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилые, блокаторы β -адренергических рецепторов, небиволол.

Chronic heart failure (CHF) prevalence is maximal in the elderly. There are some important practical aspects of β -adrenoblocker therapy in this patient group. SENIORS study results provide new data on selective β -adrenoblocker / NO-dependent vasodilator nebivolol therapy perspectives in CHF patients aged over 70 years. Nebivolol safety and effectiveness in this population is discussed.

Key words: Chronic heart failure, elderly patients, β -adrenoblockers, nebivolol.

В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и их осложнение — хроническую сердечную недостаточность (ХСН). По данным ВОЗ Россия занимает первое место в мире по смертности от ССЗ, опережая бывшие советские республики (Казахстан, Украина). В стране сохраняется негативная тенденция, сформировавшаяся в середине 90-х годов прошлого века. Ожидаемая продолжительность жизни в последние годы стала достигать значений конца 80-х годов. В структуре ССЗ рост смертности в основном обусловлен увеличением числа пациентов с ИБС и ее осложнениями: острый инфаркт миокарда (ОИМ), ХСН [1]. По мнению некоторых исследователей, ХСН станет основной проблемой кардиологии, с которой придется столкнуться обществу в ближайшие 50 лет.

Распространенность ХСН в мире ~ 2%. В европейской популяции этот показатель колеблется от 0,4 до 2% (10 млн. больных клинически выражен-

ной ХСН). Еще ~ 10 млн. жителей Европы имеют дисфункцию миокарда без признаков ХСН [2]. Распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3-10 раз больше, чем в европейских странах (исследование Эпоха-ХСН — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в Европейской части России). Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн. человек [3].

Прогноз при ХСН остается одним из самых неблагоприятных. Средняя 5-летняя смертность во всей популяции пациентов с ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) составляет 65% для мужчин и 47% для женщин. 50% больных с ХСН умирают в течение 4 лет с момента клинической манифестации. При тяжелом течении ХСН — 50% больных умирают в течение 1 года. Риск внезапной смерти (ВС) при ХСН в 5 раз выше, чем в популяции [1].

Исследование ЭПОХА выделяет три причины резкого увеличения распространенности ХСН в

России: плохо леченная АГ; злоупотребление алкоголем (почти половина населения страны 47,9% злоупотребляет алкоголем); ожирение [3].

К настоящему времени количество госпитализаций по причине СН превышает число таковых, связанных с ИМ и стенокардией вместе взятых, и только в США составляет ~5% всех госпитализаций среди взрослого населения [4].

Общим для всех эпидемиологических исследований является вывод о резком росте распространения СН с увеличением возраста больных. Наиболее показательное подтверждение этому можно найти во Фремингемском исследовании: распространенность ХСН на протяжении 30 лет жизни драматически возрастает с 1% в возрасте 50-59 лет до 10% в 80-89 лет. Аналогичная закономерность была выявлена при анализе результатов исследования ЭПОХА. Максимальная распространенность ХСН оказалась в возрасте 70-89 лет. Каждый второй респондент в возрасте 80-89 лет имеет признаки ХСН [3]. Этот феномен составляет главный парадокс ХСН, поскольку плохо увязывается с известными данными об улучшении ситуации с ССЗ вообще и ИБС в частности. Таким образом, начало XXI века ознаменовалось не только ростом числа больных с ХСН, но и значительным преобладанием в популяции пожилых пациентов с этим осложнением.

Постепенное старение европейской популяции служит одной из причин увеличения частоты распространения ХСН. Отмечается неуклонный рост смертности от ХСН во всех возрастных категориях. За весь период наблюдения за пациентами в рамках Фремингемского исследования и Рочестерского проекта не было выявлено сколько-нибудь значимого улучшения ситуации относительно прогноза. По данным ВОЗ рост количества больных ХСН за последние 40 лет составил 500% [1].

Хроническая гиперактивация симпатoadrenalовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. На начальных этапах активация САС в ответ на декомпенсацию сердечной деятельности носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный положительный гемодинамический эффект за счет повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС), сократимости миокарда, вазоконстрикции и увеличения сердечного выброса. В условиях длительной гиперактивации САС этот процесс приобретает неуправляемый характер, т. к. положительные эффекты нивелируются, а начинает прогрессировать гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), ишемия миокарда, аритмии, гибель кардиомиоцитов в результате некроза или апоптоза, развитие гибернации (засыпания) живых кардиомиоцитов. Все эти процессы приводят к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН, увеличивая смертность [5,6].

β -адреноблокаторы (β -АБ), вызывая конкурентный и обратимый антагонистический эффект в отношении β -адренергической стимуляции, препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действия, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы, вызывают ресенситацию β -адренергических путей и изменяют экспрессию миокардиальных генов [6,7]. История применения β -АБ в клинической практике начинается с 1964г. В 70-е годы прошлого века их стали применять для лечения стенокардии, появлялись первые селективные β_1 -адреноблокаторы. Однако, до 1997г β -АБ считались противопоказанными для лечения ХСН. Однако многочисленные, плацебо-контролируемые исследования по лечению ХСН с использованием β -АБ, проводимые с 1985г, доказали эффективность их применения. Была показана способность β -АБ снижать риск смерти у больных с ХСН.

Наиболее крупные, плацебо-контролируемые исследования по проблеме ХСН: с карведилолом – US Carvedilol HF (US Carvedilol Heart Failure), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct Survival Control in left ventricular dysfunction) – у больных после ИМ; бисопрололом – CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II); метопролола-сукцинатом – MERIT HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) показали, что добавление β -АБ к стандартной терапии приводит к значительному (> 30%) снижению риска смерти от всех причин и от ССЗ, что даже превосходит эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [12]. Терапия β -АБ снижает частоту госпитализаций, улучшает функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и замедляет прогрессирование ХСН по сравнению с плацебо (снижение риска смерти от прогрессирования ХСН – от 31% в COPERNICUS до 49% в MERIT HF) [8-11]. Назначение β -АБ достоверно снижает риска ВС; на фоне терапии бисопрололом (CIBIS II), к примеру, оно достигло 44%.

Обнадеживающие результаты были получены у наиболее тяжелых больных. В исследовании COPERNICUS, в котором участвовали > 2 тыс. больных с ХСН III-IV ФК NYHA и фракцией выброса (ФВ) $\leq 25\%$ (с симптомами ХСН в покое и при минимальной физической нагрузке) назначение карведилола снижало общий риск смерти на 35%. Риск ВС в этом исследовании уменьшался на 67%, причем расхождение кривых смертности происходило уже через 3-4 месяца от начала терапии [13,14].

Несмотря на то, что β -АБ являются препаратами, рекомендованными для лечения ХСН, о чем

указано в европейских и отечественных рекомендациях, удельный вес назначений этих лекарственных средств при ХСН не превышает 37% [15]. Анализ соответствия терапии, применяемой в реальной клинической практике, по отношению к рекомендованной, показывает, что, если ИАПФ используются у 88% больных с ХСН, то β -АБ — только у 58%. Однако доказано, что лишь высокое соответствие практического использования β -АБ рекомендациям, достоверно снижает риск повторных госпитализаций при ХСН [16].

Остается ряд практических вопросов применения β -АБ при ХСН, и особенно остро они встают перед врачами, когда речь заходит о лечении пожилых больных. В пожилом возрасте частота назначения β -АБ еще ниже, чем в других возрастных категориях пациентов, страдающих ХСН. Этому факту можно найти объяснения. Средний возраст пациентов, вошедших в основные клинические исследования β -АБ: BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial) — буниндол, CIBIS-I, CIBIS-II — бисопролол, COPERNICUS — карведилол, MERIT-HF — метопролола сукцинат замедленного высвобождения, US Carvedilol — карведилол, COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) — карведилол/метопролола сукцинат замедленного высвобождения, колеблется от 58 до 63 лет. Количество больных > 70 лет в них не превышает 17-32% [17-20]. Эпидемиологическое исследование в США показало, что среди пожилых больных с ХСН преобладают пациенты с относительно сохранной функцией ЛЖ: 41% мужчин и 67% женщин имеют нормальную функцию ЛЖ, и только у 29% мужчин и 12% женщин она значительно снижена. Существует закономерность между величиной ФВ ЛЖ и возрастом. У большинства больных с ХСН < 60 лет значительно снижена ФВ ЛЖ, в то время как у пациентов > 70 лет наблюдают сохранную ФВ ЛЖ [21]. Таким образом, результаты, полученных ранее исследований β -АБ, в которые были включены больные ХСН (средний возраст 63 года) с ФВ ЛЖ < 25%, нельзя в полной мере интерполировать на пожилую контингент пациентов. Известно, что пожилой возраст больных с ХСН ассоциируется в сознании клинициста с полиморбидностью, которая является еще одним препятствием широкому использованию β -АБ. Безопасность назначения β -АБ у пациентов, страдающих ХСН в возрасте > 75 лет, становится краеугольным камнем в выборе терапии. Сочетание ХСН с метаболическими нарушениями — дислипидемиями (ДЛП), повышением уровня мочевой кислоты, сахарным диабетом (СД), нарушением функции почек, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — далеко не полный перечень проблем, с которыми сталкиваются клиницисты при выборе терапии пожилым больным с ХСН.

В связи с этим особый интерес представляет многоцентровое, рандомизированное, плацебо-

контролируемое исследование SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), результаты которого доказали целесообразность назначения небиволола больным с ХСН в старшей возрастной группе [22]. Опубликованные результаты исследования позволили экспертам Европейского и Российского обществ кардиологов расширить число препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН [2].

Небиволол (Небилет®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия) относится к новому, третьему поколению β -АБ, которые в отличие от предшественников обладают способностью оказывать сосудорасширяющее действие; можно сказать, что этот препарат имеет множественные механизмы действия. Разработки новых β -АБ шли по двум основным направлениям. С одной стороны, создавались медикаменты, обладающие β_1 -селективностью; в 1970-е годы прошлого века были синтезированы первые препараты этой группы — практолол и метопролол. С другой стороны, интерес вызывали лекарственные средства с дополнительными свойствами. В 1979г появился первый β -АБ с сосудорасширяющим эффектом — лабетолол.

Небиволол в экспериментальных исследованиях продемонстрировал самую высокую степень β_1 -селективности по сравнению с бисопрололом, метопрололом и карведилолом. Однако наибольший интерес представляет его вазодилатационное действие, которое является результатом высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (EDRF), представляющий собой окись азота (NO), образующуюся из L-аргинина с помощью NO-синтетазы. Последние десятилетия значительно обогатили представления о механизмах развития сосудистой патологии, являющихся причиной прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, финалом которого служит ХСН. Нарушение синтеза NO — одна из основных причин дисфункции эндотелия, а, следовательно, один из пусковых механизмов этого процесса. Для небиволола доказан эффект не только периферической вазодилатации, но также влияние на ремоделирование сосудов [23-26]. Возможность медикаментозной коррекции нарушений функции эндотелия — одна из основных задач современной кардиологии. Препараты, стимулирующие высвобождение и синтез NO, заслуживают особого внимания, и от них исследователи вправе ожидать дополнительные преимущества в борьбе с осложнениями ССЗ. К таким препаратам относится небиволол.

Несмотря на большой интерес научной медицинской общественности к эффектам небиволола у больных с ХСН, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, публикуемые в отечественных и зарубежных источниках, неоспоримой доказательной базой обладает лишь исследование SENIORS [18].

Таблица 1

Основные характеристики больных из исследования SENIORS

	Небиволол	Плацебо
Возраст (лет)	76,1	76,1
Мужчины (n, %)	657 (61,6)	686 (64,7)
ФВ ЛЖ \leq 35% (n, %)	683 (64,3)	686 (64,8)
ФВ ЛЖ (ср.%)	36,0	36,0
ФК NYHA (n, %)		
I	32 (3,0)	29 (2,7)
II	603 (56,5)	597 (56,3)
III	413 (38,7)	411 (38,3)
IV	19 (1,8)	24 (2,3)

В исследование были включены 2128 больных >70 лет (средний возраст 76,1) с диагнозом ХСН (у 76% ишемической этиологии); оно продолжалось 40 месяцев и в отличие от других крупных исследований β -АБ включало больных и без выраженной сократительной дисфункции ЛЖ (36% больных имели ФВ ЛЖ > 35%). Большинство пациентов принадлежало ко II (56%) и III (38%) ФК ХСН, IV ФК соответствовали лишь 1,8% больных (таблица 1) Невиволол использовали в целевой дозе 10 мг/сут. Цель исследования – оценить эффективность применения высокоселективного β_1 -АБ с вазодилатирующими свойствами небиволола у больных с ХСН > 70 лет вне зависимости от ФВ ЛЖ.

Средний возраст больных, включенных в исследование SENIORS, 76 лет; более трети пациентов имели ФВ ЛЖ > 35%. Таким образом, этот контингент пациентов в значительной степени отражает популяционные закономерности и этим отличается от исследований, проводимых ранее. По результатам SENIORS риск смерти от всех причин и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (комбинированная первичная конечная точка) в группе небиволола снижался по сравнению с группой плацебо на 14% ($p=0,039$), причем кривые накопления неблагоприятных исходов начали расходиться уже через 6 месяцев от начала лечения. Комбинированная конечная точка смертности от ССЗ или госпитализаций по поводу ССЗ (время дожития до события) снизилась на 16%. Эффект небиволола не зависел от ФВ ЛЖ > или < 35%. Несколько лучшие результаты были отмечены у женщин и у больных в возрасте 70-75 лет. При анализе результатов SENIORS в сравнении с предшествующими исследованиями β -АБ, в которых участвовали более молодые больные и не входили пациенты с более высокой ФВ ЛЖ, была выделена подгруппа больных, соответствующих этим исследованиям – 342 пациента < 75 лет и ФВ ЛЖ < 35%. При сопоставлении этой подгруппы с аналогичными больными в исследовании MERIT-HF была получена полная сопоставимость по первичной (смертности от всех причин) и комбинированной (смертности от всех причин и госпитализаций по поводу ССЗ) точкам [18].

В исследовании SENIORS выявлено достоверное снижение риска ВС на 38% ($p=0,014$) [2].

Сопоставление результатов исследования SENIORS по снижению риска смертности от всех причин (на 38%) с аналогичными показателями предшествующих исследований демонстрирует некоторые преимущества, полученные при длительном применении небиволола (таблица 2) [17-20].

Таким образом, помимо возможности применения небиволола для лечения ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ, исследование доказало, что пожилой возраст не должен рассматриваться как противопоказание к назначению β -АБ.

Еще одной существенной проблемой в лечении ХСН служит назначение в реальной клинической практике доз препаратов, которые заведомо ниже рекомендованных целевых доз. Если при применении ИАПФ суточные дозы значительно приближены к целевым (каптоприл – 57,6 мг/сут., энанлаприл – 14,3 мг/сут., лизиноприл – 12,3 мг/сут.) и принимают их 76,8%, 71,5% и 61,5% больных, соответственно, то при использовании β -АБ картина совершенно другая: бисопролол в дозе 4,7 мг/сут., метопролол – 74,9 мг/сут. и карведилол – 17,6 мг/сут. используют 47%, 37,5% и 35,2% больных, соответственно [15]. От достижения целевых доз лекарственных препаратов зависит получение максимально возможного эффекта их применения, что влечет за собой соответствующее снижение риска смертности и госпитализаций из-за ССЗ. Было показано, что риск летальности снижался в 3 раза у больных, принимавших карведилол в дозе 25 мг/сут. по сравнению с пациентами, использовавшими этот препарат в дозе 6,25 мг/сут. Аналогичная закономерность прослеживается при оценке риска частоты госпитализаций из-за ССЗ [7].

В предшествующих исследованиях β -АБ далеко не все больные достигли целевых доз применяемых препаратов. В исследованиях CIBIS II целевой дозы бисопролола 10 мг/сут. достигли только 42% больных, в MERIT-HF – целевой дозы 200 мг/сут. метопролола – 64%, в COPERNICUS – целевой дозы карведилола 25 мг/сут. – 65%. В исследовании SENIORS целевая доза небиволола 10 мг/сут. была достигнута у 68% участвующих в нем больных [17-20].

Переносимость лекарственного препарата характеризуют причины, приведшие к выбыванию пациентов из исследования. Побочные эффекты небиволола наблюдались у 1,2% больных по сравнению с 1,3% – в группе плацебо. Преждевременно окончили исследование в связи с непереносимостью минимальной дозы 0,8% пациентов, принимавших небиволол и 2,2% больных группы плацебо. Приведенные выше показатели свидетельствуют о хорошей переносимости небиволола больными с ХСН пожилого возраста в исследовании SENIORS, что позволило большому количеству пациентов достичь целевых

Таблица 2

Риск смерти от всех причин в исследовании SENIORS при сопоставлении с результатами предшествующих исследований		
Результаты исследований	Отношение рисков	Снижение риска
SENIORS	0,62	38%
CIBIS II	0,66	34%
MERIT-HF	0,66	34%
COPERNICUS	0,65	35%

суточных доз небиволола – 10 мг/сут. Это привело к снижению риска смерти от всех причин и госпитализации из-за ССЗ на 27% ($p < 0,001$, отношение рисков 0,73), а риск сердечно-сосудистой смертности снизился на 29% ($p < 0,020$, отношение рисков 0,73) по сравнению с группой плацебо.

Согласно результатам эпидемиологического исследования EurHeart Failure Survey у больных с ХСН очень часто наблюдается сопутствующая патология; АГ – у 60% больных, ИБС – у 60-70%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) – у 10-30%, ДЛП – у 25%, СД – у 25%, ХОБЛ – у 25% [27]. В исследовании SENIORS спектр сопутствующей патологии у больных с ХСН практически отражает таковой в реальной популяции (таблица 3) [28].

Известно, что состояние функции почек – один из важных предикторов летальности у больных с ХСН. Прогрессирование нарушения функции почек у пациентов с ХСН также в значительной степени определяется нарастанием дисфункции эндотелия, активацией РААС и САС. Однако модулирующий эффект ИАПФ и β -АБ, позволяющий восстановить нейрогуморальный гомеостаз, улучшающий функциональное состояние эндотелия сосудов, может быть значительно усилен активацией функции NO-зависимой вазодилатации. Небиволол, восстанавливая дисбаланс NO, способен более эффективно восстанавливать функции эндотелия. Эти теоретические предположения были проверены в экспериментальных исследованиях, которые показали, что применение небиволола приводит к расширению почечной артерии [29]. Эти экспериментальные данные нашли подтверждение при анализе результатов исследования SENIORS. Наибольший

Литература

1. Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2006.
2. Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005г: новые позиции β -адреноблокаторов. *Con med* 2005; 7(11): 926-31.
3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Серд недостат* 2006; 7(3): 112-5.
4. Parameshwar J, Pool-Wilson PA, Sutton GC. Heart failure in a

Таблица 3

Частота сопутствующей патологии у больных с ХСН в исследовании SENIORS (%)		
Сопутствующая патология	Группа небиволола	Группа плацебо
Предшествующий анамнез ИБС	69%	68%
АГ	61%	62%
Фибрилляция предсердий	34%	35,5%
СД	26%	25,3%
ДЛП	46%	46%
Повышение креатинина	35,1%	35%

эффект небиволола по сравнению с плацебо на первичные точки (смертность от всех причин и госпитализации из-за ССЗ) обнаружен у больных с почечной фильтрацией < 50 мл/мин. Среди пациентов со сниженной функцией почек наибольшие преимущества по первичным точкам получили больные с почечной фильтрацией < 35 мл/мин [30].

О хорошей переносимости пожилыми больными терапии небивололом свидетельствует не только большой процент пациентов, достигших целевых доз препарата, но и низкая частота развития побочных эффектов. В группе больных, лечившихся небивололом, побочные эффекты послужили причиной выбывания из исследования лишь у 1,2% пациентов, тогда как в группе, принимавших плацебо, этот показатель составил 1,3% [30].

Таким образом, анализ результатов исследования SENIORS позволил ответить на ряд актуальных вопросов практического кардиолога. Возраст больных > 70 лет, страдающих ХСН, не является противопоказанием для назначения β -АБ, в частности небиволола. Рекомендации по использованию этого препарата значительно расширены и не зависят от ФВ ЛЖ. Такие сопутствующие патологии, как СД и ХПН не служат противопоказаниями к назначению небиволола, более того, наличие у препарата свойства NO-зависимой вазодилатации улучшает почечную фильтрацию у этой категории пациентов. Хорошая переносимость препарата позволяет у большинства больных достичь целевой дозы (10 мг/сут.), что обеспечивает дополнительный эффект снижения риска сердечно-сосудистых катастроф.

district general hospital. *J Roy Coll Phys Lond* 1992; 26: 139-42.

5. Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции. *Серд недостат* 2003; 4(2): 105-6.
6. Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности: какой тип бета-адренергической блокады предпочесть? *Con med* 2001; 3(2): 79-82.
7. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.

8. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385-90.
9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9-13.
10. 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): 2001-7.
11. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS) Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *NEJM* 2001; 344(22): 1651-8.
12. Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарыкина Е.В. и др. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Cons med* 2005; 7(11): 929-35.
13. Рылова А.К., Розанов А.В. Терапия β -блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, COPERNICUS и MERIT HF). *Сердце* 2003; 2(4): 193-6.
14. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, et al. Effects of Nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. A randomised placebo-controlled study. *Hell J Cardiol* 2005; 46(3): 199-207.
15. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003; 24(5): 464-74.
16. Komajda M, Lapuerta, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1653-9.
17. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9-13.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. on behalf of the SENIORS Investigators Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25.
19. 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): 2001-7.
20. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS) Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *NEJM* 2001; 344(22): 1651-8.
21. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. *Am J Card* 2001; 87(4): 413-9.
22. Coats AJS. Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. ESC Congress 2004, Munich. Официальный сайт Европейского общества кардиологов. www.escardio.org.
23. Altwegg LA, d'Uscio LV, Barandier C, et al. Nebivolol Induces NO-Mediated Relaxations of Rat Small Mesenteric But Not of Large Elastic Arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(3): 316-20.
24. Andre DE, Arnet U, Yang Z, Luscher TF. Nebivolol Inhibits Human Aortic Smooth Muscle Cell Growth: Effects on Cell Cycle Regulatory Proteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(6): 845 – 8.
25. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(5 Suppl 1): 401-3.
26. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-9.
27. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and depressed left ventricular function: a report from EuroHeart Failure Survey; *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1214-20.
28. Coats AJS. Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. ESC Congress 2004, Munich. Официальный сайт Европейского общества кардиологов. www.escardio.org
29. Georgescu A, Pluteanu F, Flonta M-L, et al. The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 159-66.
30. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. on behalf of the SENIORS investigators Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562-8.

Поступила 13/03-2007