

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ БЕТА-БЛОКАДЫ И ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА

Otto Kamp,¹ Marco Metra,² Silvia Bugatti,² Luca Bettari,² Alessandra Dei Cas,³ Natalia Petrini,² Livio Dei Cas²

¹Department of Cardiology, Institute for Cardiovascular Research VU, VU University Medical Center, Амстердам, Нидерланды; ²Section of Cardiovascular Disease, Department of Experimental and Applied Sciences, University of Brescia, Faculty of Medicine, Брешиа, Италия; ³Department of Internal Medicine and Biomedical Sciences, University of Parma, Парма, Италия

Небиволол является антагонистом β -адренергических рецепторов третьего поколения (β -блокатором) с высокой селективностью по отношению к β_1 -адренергическим рецепторам. Кроме того, он вызывает вазодилатацию, влияя на механизм образования в эндотелии L-аргинина/оксида азота (NO). Этот двойной механизм действия лежит в основе многих гемодинамических свойств небиволола, которые включают снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления (АД), а также улучшение систолической и диастолической функции сердца. Снижение АД обусловлено тем, что NO-опосредованный эффект небиволола уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и увеличивает ударный объем при сохранении сердечного выброса. Поток-зависимая вазодилатация и резерв коронарного кровотока также возрастают при приеме небиволола. Другие гемодинамические эффекты включают благоприятное влияние на давление в легочной артерии, давление заклинивания легочной артерии, толерантность к физической нагрузке и фракцию выброса левого желудочка. Кроме того, небиволол, в отличие от традиционно используемых β -блокаторов, не оказывает негативного влияния на липидный обмен и чувствительность к инсулину. Доказанные благоприятные гемодинамические эффекты небиволола реализуются в улучшении клинических исходов у больных артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью. У пациентов с артериальной гипертензией частота возникновения брадикардии при использовании небиволола ниже, чем при применении других используемых в настоящее время β -блокаторов. Это свойство небиволола, наряду с периферической вазодилатацией и NO-опосредованными антиоксидантной активностью и нормализацией функции эндотелия, лежит в основе более эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, было продемонстрировано, что небиволол обладает хорошим профилем переносимости, особенно в отношении типичных для β -блокаторов осложнений (например, утомляемость и сексуальная дисфункция). Результаты исследования SENIORS* (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) показали, что применение небиволола, по сравнению с плацебо, сопровождается достоверно меньшей частотой основной конечной

точки — смертности от всех причин и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Терапия небивололом, как было показано, не только клинически эффективна, но и экономически выгодна. Таким образом, небиволол является эффективным и хорошо переносимым препаратом, обладающим рядом преимуществ по сравнению с обычно используемыми β -блокаторами. Данные преимущества обусловлены влиянием небиволола на высвобождение NO, который, в свою очередь, оказывает уникальное гемодинамическое действие, обладает кардиопротективным эффектом и определяет хорошую переносимость препарата.

Антагонисты β -адренергических рецепторов (β -блокаторы) играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний — таких, как артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. В последнее время была пересмотрена роль традиционно применяемых β -блокаторов в отношении терапии артериальной гипертензии [1, 2]. Эти препараты более не рекомендуются в качестве средств первого или второго выбора при лечении больных артериальной гипертензией [3]. В то же время представители третьего поколения β -блокаторов с β_1 -адренергической рецепторной селективностью — такие, как небиволол, успешно используются у пациентов с артериальной гипертензией [4–11], сердечной недостаточностью [12, 13] и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [12, 13].

В данном обзоре рассматриваются преимущественно гемодинамические эффекты небиволола, а также другие дополнительные свойства, отличающие его от обычных β -блокаторов и способные объяснить благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Вначале представлена общая характеристика гемодинамических и других эффектов небиволола, после чего эти эффекты рассматриваются в контексте лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

1. Механизм действия

1.1 Различия между β -блокаторами

β -блокаторы различаются по целому ряду фармакологических свойств, таких как внутренняя симпатомиметическая активность, селективность по отношению к β_1 и/или β_2 -рецепторам и периферическая

* — исследование выполнено на оригинальном небивололе производства Берлин-Хеми/Менарини.

вазодилатация [14-16]. Внутренняя симпатомиметическая активность рассматривается как нежелательное свойство, поскольку избыточная симпатическая стимуляция оказывает неблагоприятное воздействие на сердце. В то же время рецепторная селективность и периферическая вазодилатация являются важными положительными свойствами β -блокаторов.

Одним из основных различий между β -блокаторами является селективность по отношению к β_1 -адренергическим рецепторам. К β_1 -селективным препаратам относятся метопролол, бисопролол, атенолол и обладающий максимальной селективностью небиволол. Поскольку β_1 -адренергические рецепторы преимущественно располагаются в сердце, селективность по отношению к данному подтипу рецепторов снижает риск побочных эффектов, связанных с блокадой β_2 -адренергических рецепторов легких и кровеносных сосудов. В подавляющем большинстве случаев отрицательные эффекты симпатической стимуляции опосредуются через возбуждение β_1 -адренергических рецепторов [17-18], тогда как стимуляция β_2 -адренергических рецепторов оказывает потенциально благоприятное действие. Последнее включает подавление апоптоза и ремоделирования ЛЖ, а также другие благоприятные эффекты на состояние кардиомиоцитов [14, 19, 20]. Рецепторная селективность зависит от дозы, снижаясь либо исчезая при использовании высоких доз препарата. С другой стороны, более благоприятное действие карведилола, по сравнению с метопрололом, на функцию ЛЖ [21] и клинические исходы [22] у больных с сердечной недостаточностью, по-видимому, не объясняется различиями в рецепторной селективности. Наиболее вероятной причиной представляется различие в других свойствах этих препаратов, таких как особенности связывания с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, а также антиоксидантная и антипролиферативная активность [14, 15].

Сопутствующая периферическая вазодилатация является важной особенностью β -блокаторов третьего поколения, таких как карведилол и небиволол. Вазодилатация достигается вследствие одновременной блокады α_1 -адренорецепторов (лабеталол и карведилол), либо за счет стимуляции высвобождения оксида азота (NO) (небиволол) [22]. Вазодилатация позволяет добиться большей эффективности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность. Это связано со снижением периферического и коронарного сосудистого сопротивления и уменьшением постнагрузки ЛЖ. Наличие периферической вазодилаторной активности также может улучшать переносимость препарата пациентами с сопутствующей патологией периферических сосудов.

1.2 β_1 -адренергическая рецепторная селективность

Небиволол является липофильным β -блокатором третьего поколения, состоящим из рацемической смеси *d* и *l*-небиволола [24, 25]. В отличие от других β -блокаторов, небиволол обладает уникальным сочетанием β_1 -селективного действия и вазодилаторного эффекта, связанного с высвобождением NO. В первую очередь, небиволол является высокоселективным β -блокатором с выраженной селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам. Относительная селективность небиволола к β_1 -адренорецепторам миокарда [выраженная как $K_i(\beta_2)/K_i(\beta_1)$] составляет 40,7, что значительно выше, чем относительная селективность бисопролола (15,6), метопролола (4,23), карведилола (0,73) и буциндолола (0,49) [24, 26].

1.3 Высвобождение оксида азота

Вторым основным механизмом действия небиволола является NO-опосредованная вазодилатация [17, 23, 25-28], возможно, связанная со стимуляцией β_3 -адренорецепторов [23, 28-31]. Эти рецепторы традиционно связывали с метаболическими эффектами симпатической стимуляции (липолиз в адипоцитах, чувствительность к инсулину). В последнее время были описаны и другие, более важные эффекты, обусловленные большей экспрессией данных рецепторов в тканях периферических сосудов и сердца [23, 28-31]. В частности, в периферических сосудах β_3 -адренорецепторы экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов, в которых они стимулируют эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), что сопровождается повышенным высвобождением NO. Синтезируемый эндотелием NO может паракринным способом вызывать релаксацию кардиомиоцитов и улучшать наполнение левого желудочка. Другие β_3 -адренорецепторы локализованы в кардиомиоцитах, где они оказывают отрицательное инотропное действие, обусловленное сопряжением G- α -1 с NOS и NO-опосредованным ингибированием β_1 и β_2 -адренергических эффектов на сердечную мышцу [31]. Таким образом, стимуляция β_3 -адренорецепторов вызывает NO-опосредованную вазодилатацию, увеличение податливости миокарда (вследствие паракринных эффектов NO, высвобождаемого в эндокарде) и ослабление инотропного действия при стимуляции β_1 и β_2 -адренорецепторов. Эти механизмы могут играть положительную роль за счет уменьшения нагрузки на сердце, улучшения наполнения желудочков и защиты миокарда от неблагоприятных последствий избыточной симпатической стимуляции.

В экспериментальных исследованиях было показано, что вызываемое небивололом высвобождение NO, по всей видимости, связано со стимуляцией β_3 -адренорецепторов [31]. Небиволол дозозависимо увеличивал активность фосфолипазы A_2 и стимулировал выработку внутриклеточного аденозина моно-

фосфата (цАМФ) в эндотелиальных клетках [31]. Стимуляция синтеза цАМФ не подавлялась под действием пропранолола (антагониста β_1/β_2 -адренорецепторов) и бутамина (селективного антагониста β_2 -адренорецепторов) [31]. В то же время бупранолол — антагонист β_1 , β_2 и β_3 -адренорецепторов — снижал уровень цАМФ в клетках при воздействии небиволола, что указывало на роль β_3 -адренорецепторов в NO-опосредованном вазодилаторном эффекте небиволола [31]. Усиление высвобождения NO после приема небиволола вызывает периферическую вазодилатацию, улучшает эндотелиальную функцию и оказывает антиоксидантное действие.

β_1 -селективная антагонистическая активность и β_3 -рецепторное агонистическое действие небиволола также связаны с благоприятными метаболическими эффектами этого препарата, в том числе повышением чувствительности к инсулину [32, 33]. Детальное обсуждение этих эффектов выходит за рамки данного обзора; однако следует отметить, что эти свойства отличают небиволол от традиционно применяемых β -блокаторов, которые способны снижать чувствительность к инсулину и неблагоприятно влиять на липидный профиль [34].

Так, в одном двойном слепом исследовании с использованием параллельных групп было показано достоверное снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне лечения небивололом, в отличие от повышения, ожидаемого на фоне применения обычных β -блокаторов [35]. Сходным образом контролируемые исследования показали, что небиволол, в отличие от традиционно используемых β -блокаторов, таких как атенолол и метопролол, способен благоприятно влиять на чувствительность к инсулину, показатели перекисного окисления, плазменные уровни адипонектина и растворимого селектина у больных с гипертензией и/или сахарным диабетом [32, 33, 36, 37]. Предполагается, что эти метаболические эффекты небиволола, как и высвобождение NO, реализуются при стимуляции β_3 -адренорецепторов [30]. В табл.1 перечислены возможные механизмы, лежащие в основе благоприятных эффектов небиволола.

2. Гемодинамические эффекты небиволола

2.1. Частота сердечных сокращений

Подобно другим β -блокаторам, небиволол снижает частоту сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке. Частота сердечных сокращений в покое снижается под действием небиволола в той же степени, либо несколько меньше [30], что и при назначении других β -блокаторов (например, биспролола, метопролола или атенолола). Кроме того, снижение частоты сердечных сокращений при максимальной физической нагрузке под действием

Таблица 1

Краткий обзор гемодинамических свойств небиволола (воспроизведено с изменениями и разрешением из Moen и Wagstaff [38])

↓ Артериальное давление
↓ Частота сердечных сокращений
↑ ФВЛЖ (улучшение систолической функции)
↑ Отношение Е/А (улучшение диастолической функции)
↑ Ударный объем
Сохранение сердечного выброса
↓ Масса ЛЖ
↓ Сосудистое сопротивление
Улучшение эндотелиальной функции
↓ Жесткость крупных артерий
↓ Агрегация тромбоцитов
Не влияет на толерантность к физической нагрузке и потребление кислорода
Не влияет на углеводный и липидный обмен

Примечание: Е/А — отношение ранней и поздней пиковой предсердной скорости наполнения; ЛЖ — левый желудочек; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ↓ — уменьшение; ↑ — увеличение.

небиволола менее выражено, чем под действием других β -блокаторов [39–41].

Таким образом, небиволол может оказывать менее неблагоприятное воздействие на переносимость физической нагрузки, чем другие β -блокаторы [34, 39, 41, 42]. Менее выраженная брадикардия также может объяснять лучшую переносимость небиволола, по сравнению с другими β -блокаторами, и способствовать сохранению сердечного выброса [43]. В одном двойном слепом, рандомизированном исследовании сравнивались эффекты небиволола и атенолола при лечении 25 больных с неосложненной эссенциальной гипертензией. На фоне приема небиволола ударный объем увеличивался с 72 ± 12 до 87 ± 15 мл, в то время как сердечный выброс существенно не менялся ($4,8 \pm 0,7$ и $5,2 \pm 0,5$ л/мин) [44].

2.2. Периферическая вазодилатация и эндотелиальная функция

Экспериментальные исследования показали, что небиволол, в отличие от других β -блокаторов, может снижать периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление (АД) даже при остром введении [45]. Для низких доз небиволола снижение АД не сопровождается изменениями сердечного выброса и ударного объема, либо сочетается с некоторым их возрастанием, в то время как под действием других β -блокаторов (пропранолол, атенолол) эти гемодинамические показатели снижаются. Для высоких доз небиволола может преобладать β -блокаторный эффект, что способно приводить к снижению сердечного выброса и ударного объема, а также к некоторому повышению давления наполнения ЛЖ [45].

Сосудорасширяющие эффекты небиволола были также зарегистрированы у людей. Так, в сравнительном, рандомизированном двойном слепом перекрес-

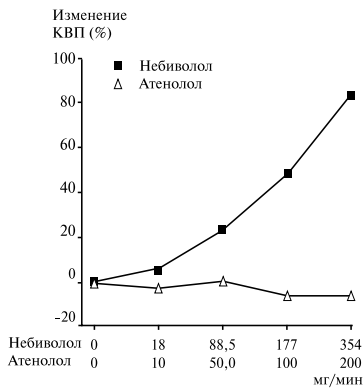


Рис. 1. Нибиволол расширяет кровеносные сосуды предплечья у здоровых мужчин (n=40). Первые результаты, указывающие на механизм действия, связанный с L-аргинином/оксидом азота. (Воспроизведено с разрешением из Cockcroft et al.[50]). КВП – кровоток в сосудах предплечья.

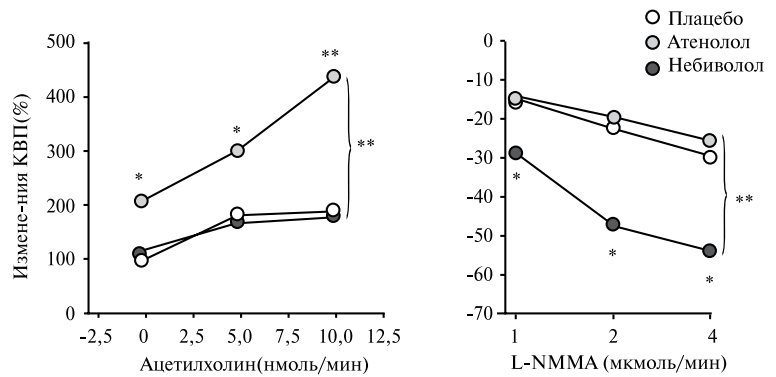


Рис. 2. Нибиволол устраняет эндотелиальную дисфункцию у больных гипертензией (воспроизведено с разрешением из Tzemos et al. [52]). Показатели представлены как «средняя величина ± стандартная ошибка средней величины». КВП – кровоток в сосудах предплечья; L-NMMA – NG-монометил L-аргинин. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ для различий между группами лечения.

тном исследовании небиволол (5 мг/сут) и биспролол (10 мг/сут), назначаемые в течение 2 недель, снижали систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) в одинаковой степени. В то же время, лишь небиволол снижал индекс системного сосудистого сопротивления (с 2854 ± 201 до 2646 ± 186 дин $\cdot$ сек $\cdot$ см $^{-5} \cdot$ м 2 ; $p < 0,05$) [45]. Периферическая вазодилатация при терапии небивололом связана с высвобождением NO и, таким образом, является маркером улучшения эндотелиальной функции – важного прогностического фактора у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [28, 46-49].

Роль высвобождения NO впервые показал Cockcroft et al.[45], измеряя кровоток с помощью венозной окклюзионной плетизмографии при введении в плечевую артерию различных препаратов. В частности, эффект NG-монометил L-аргинина (L-NMMA), конкурентного ингибитора NOS, на кровоток в сосудах предплечья (КВП) сравнивали с влиянием карбахолина (эндотелий-зависимого агониста) и нитропруссид натрия (эндотелий-независимого вазодилатора). Нибиволол увеличивал КВП на $91 \pm 18\%$ ($n=8$; $p < 0,01$), и этот эффект подавлялся введением L-NMMA (на $65 \pm 10\%$) и карбахолина (на $49 \pm 8\%$). Ингибирование ответа на небиволол с помощью L-NMMA, в свою очередь, снижалось под действием L-аргинина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что небиволол расширяет периферические резистивные сосуды с помощью L-аргинин/NO-опосредованного механизма (рис.1) [50].

Более поздние исследования подтвердили данную гипотезу. В частности, в одном исследовании наблюдали 35 пациентов со стабильным течением коронарной болезни сердца. Нибиволол, назначаемый в течение 4 недель, улучшал показатели поток-зависимой вазодилатации (ПЗВ), по сравнению с исходным уровнем ($5,6 \pm 2,9\%$ против $3,9 \pm 2,7\%$; $p=0,047$). При

этом у пациентов, принимавших атенолол, не наблюдалось увеличения ПЗВ [51].

В другом двойном слепом перекрестном исследовании 12 больных артериальной гипертензией были рандомизированы в группы лечения небивололом (5 мг/сут), атенололом (50 мг/сут) либо комбинацией каждого препарата с бендрофлюметиазидом (12,5 мг/сут) [52].

Стимулируемое и базальное эндотелий-зависимое высвобождение NO определяли с помощью венозной окклюзионной плетизмографии предплечья после внутриаириального введения, соответственно, ацетилхолина и L-NMMA.

Нитропруссид натрия использовали в качестве эндотелий-независимого контроля. Нибиволол/бендрофлюметиазид и атенолол/бендрофлюметиазид в одинаковой степени снижали АД. В то же время, вазодилаторный ответ на введение ацетилхолина возрастал при приеме небиволола/бендрофлюметиазида (максимальное изменение ПЗВ в процентах составляло $435 \pm 27\%$; $p < 0,001$), но не при приеме атенолола/бендрофлюметиазида (рис. 2). Аналогичным образом, эндотелий-зависимый вазоконстрикторный ответ на введение L-NMMA значительно снижался лишь при приеме небиволола. Ответ на введение нитропруссид натрия в обеих группах терапии не различался, что указывало на непричастность эндотелий-независимого механизма [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация небиволола/бендрофлюметиазида, но не атенолола/бендрофлюметиазида, может увеличивать как стимулированное, так и базальное эндотелиальное высвобождение NO и улучшать функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией.

В более позднем исследовании, в которое вошли 40 больных артериальной гипертензией, было показано, что небиволол, но не атенолол, улучшал ПЗВ и снижал плазменный уровень асимметричного диметиларгинина-

на (ADMA) — ингибирующей eNOS аминокислоты естественного происхождения, с достоверной корреляцией между этими двумя эффектами [53]. Кроме того, сыворотка пациентов, получавших небиволол, но не атенолол, снижала уровень ADMA, увеличивала экспрессию диметиларгинин-диметиламиногидролазы 2 (фермента, который избирательно разрушает ADMA) и повышала активность eNOS [53]. Эти результаты подтверждают, что небиволол способен улучшать эндотелиальную функцию у больных артериальной гипертензией, предположительно за счет повышенного распада ADMA, являющегося ингибитором NOS.

Приведенные выше данные указывают на то, что небиволол вызывает вазодилатацию путем влияния на эндотелиальное высвобождение NO. Дисфункция эндотелия является системным нарушением, которое затрагивает как крупные, так и периферические артерии и влияет на развитие сердечно-сосудистых осложнений [47]. Таким образом, можно предположить, что небиволол, по сравнению с традиционно применяемыми β -блокаторами, способен более эффективно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Усиление высвобождения NO на фоне приема небиволола также может объяснять благоприятное влияние препарата на сексуальную функцию. Было показано, что небиволол, но не метопролол, может вызвать активацию eNOS и высвобождение NO в кавернозных телах мышей [54]. При лечении небивололом, по сравнению с другими β -блокаторами, была ниже частота возникновения эректильной дисфункции и нарушений сексуальной функции у больных артериальной гипертензией [55–57]. Таким образом, у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями приверженность к терапии небивололом может быть выше, чем при лечении традиционно применяемыми β -блокаторами.

2.3. Коронарный кровоток

Бета-блокаторы оказывают множественные воздействия на коронарный кровоток. Брадикардия снижает потребление кислорода миокардом и увеличивает продолжительность диастолы — фазы сердечного цикла, во время которой коронарный кровоток максимален. Кроме того, β -блокаторы оказывают прямое влияние на коронарный кровоток. Блокада β_1 и β_2 -адренергических рецепторов с помощью неселективных препаратов может привести к более выраженной стимуляции α_1 -адренергических рецепторов норадреналином (норэпинефрином) и последующей коронарной вазоконстрикции. В то же время, β_1 -селективные препараты, такие как небиволол, могут стимулировать сосудистые β_2 -адренергические рецепторы без одновременной вазоконстрикции [58].

В целом ряде исследований было изучено влияние приема небиволола на резерв коронарного кровотока

(РКК). РКК представляет собой способность коронарного кровотока увеличиваться при возрастании метаболических потребностей миокарда. РКК определяется как разница между кровотоком при гиперемии и в покое. Клинически РКК определяется с помощью перфузионно-визуализационных исследований, а также относительно новых методов чреспищеводной либо трансторакальной доплерографии. Эти методики позволяют определить РКК левой передней нисходящей артерии. Снижение РКК отмечается у больных диабетом, артериальной гипертензией и идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМП), указывая на неблагоприятный прогноз [54]. Множественные механизмы, вызывающие изменения РКК у больных артериальной гипертензией, включают в себя повышение постнагрузки, гипертрофию ЛЖ и эндотелиальную дисфункцию.

Возможности неселективных β -блокаторов для улучшения РКК ограничены в связи с их способностью вызывать вазоконстрикцию за счет антагонизма по отношению к β_2 -адренергическим рецепторам. В то же время сосудорасширяющие свойства небиволола должны способствовать сохранению РКК. Данные клинических исследований подтверждают, что небиволол может улучшать РКК у больных артериальной гипертензией без коронарной болезни сердца и у пациентов с ИДКМП. В частности, при лечении небивололом РКК возрастал у 14 больных с недавно диагностированной артериальной гипертензией при наличии гипертрофии ЛЖ либо без нее [60]. РКК определяли исходно и через 4 недели лечения небивололом (5 мг/сут), с помощью использования низких доз дипиридамола во время доплерографии на уровне дистальных отделов левой передней нисходящей артерии. Лечение небивололом не влияло на скорость коронарного кровотока в покое, однако сопровождалось увеличением коронарной диастолической пиковой скорости после введения дипиридамола ($25,8 \pm 5,1$ против $47,9 \pm 7,3$; $p < 0,03$) и повышением РКК ($2,12 \pm 0,33$, по сравнению с исходным уровнем — $1,89 \pm 0,31$; $p < 0,0001$). У двух третей больных увеличение РКК составляло $\geq 8\%$, что можно расценить как физиологически значимое повышение данного показателя.

В другом сравнительном, перекрестном 8-недельном исследовании, в которое вошли 63 больных артериальной гипертензией, сравнивалось влияние небиволола (5 мг/сут) и атенолола (50 мг/сут) на РКК. По сравнению с исходным уровнем, небиволол вызвал незначительное увеличение РКК (с 2,45 до 2,56; $p = 0,09$), в то время как прием атенолола ассоциировался с достоверным снижением РКК (с 2,46 до 2,21; $p = 0,006$) [61].

Таким образом, в отличие от других β -блокаторов, небиволол оказывает благоприятное влияние на РКК.

Данное влияние, по всей видимости, связано с NO-индуцируемой периферической и коронарной вазодилатацией, а также с уменьшением постнагрузки и снижением конечного диастолического давления в ЛЖ. Данные эффекты могут иметь клиническое значение, поскольку у больных артериальной гипертензией зачастую наблюдается снижение РКК и субэндокардиальная ишемия, вызываемая физической нагрузкой.

У пациентов с ИДКМП также может наблюдаться снижение РКК. Дилатация ЛЖ и эксцентрическая гипертрофия, тахикардия и сниженный градиент давления для коронарного кровотока, как следствие высокого конечного диастолического давления в ЛЖ и/или низкого аортального давления, также могут способствовать развитию субэндокардиальной ишемии, несмотря на неизменные коронарные артерии. Таким образом, повышение РКК является потенциально важной терапевтической целью при лечении сердечной недостаточности. В исследовании Erdogan et al. было показано, что назначение небиволола пациентам с ИДКМП способно достоверно повышать скорость коронарного кровотока после введения дипиридамола и увеличивать РКК (с $2,02 \pm 0,35$ до $2,61 \pm 0,43$; $p < 0,001$) при абсолютном увеличении РКК на 6% у 17 из 21 больного [62].

2.4. Функция левого желудочка (ЛЖ)

Брадикардия, периферическая вазодилатация и улучшение эндотелиальной функции при назначении небиволола сопровождаются улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ, что подтверждается результатами целого ряда исследований у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [63, 64].

Эти эффекты небиволола следует оценивать в контексте влияния терапии β -блокаторами на функцию ЛЖ. Как было неоднократно показано, многие β -блокаторы, не обладающие и обладающие дополнительными свойствами (например, метопролол, бисопролол, карведилол и буциндолол), улучшают систолическую функцию ЛЖ при долгосрочной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью [16, 17, 21]. При назначении небиволола благоприятные эффекты долгосрочной блокады β -адренорецепторов могут также сопровождаться благоприятным кратким и долгосрочным положительным влиянием на высвобождение NO.

Вазодилатация, вызываемая высвобождением NO периферическими сосудами, может противодействовать снижению сократимости миокарда, которое обусловлено антагонизмом по отношению к β_1 -адренорецепторам. Таким образом, даже на начальных этапах терапии небиволол может переноситься лучше, чем другие β -блокаторы с вазодилаторными свойствами [65]. Высвобождение NO в миокарде также

способно оказывать ряд положительных эффектов.

Кардиальная продукция NO может оказывать существенное влияние на функцию сердца за счет сосудисто-зависимых и сосудисто-независимых механизмов. Сосудисто-зависимые механизмы включают регулирование тонуса коронарных артерий, тромбогенности, процессов пролиферации, воспаления и ангиогенеза [29]. Прямое влияние NO на сократимость миокарда и диастолическую функцию опосредовано изменениями в процессах сопряжения возбуждения и сокращения, пресинаптической и постсинаптической модуляции передачи сигналов автономной нервной системы и митохондриального дыхания [66, 67]. Было показано, что небиволол способен индуцировать высвобождение NO в сердце путем активации NOS [68]. Таким образом, влияние небиволола на функцию сердца представлено целым рядом вышеперечисленных механизмов, не ограничиваясь β ,-адренорецепторным антагонизмом.

Результаты основных исследований, изучавших влияние небиволола на функцию ЛЖ при сохраненной (здоровые лица, либо пациенты с эссенциальной гипертензией) или нарушенной функции ЛЖ, рассматриваются ниже.

2.4.1. Лица с нормальной функцией ЛЖ

Исследования здоровых лиц, а также больных с эссенциальной артериальной гипертензией и нормальной функцией ЛЖ подтвердили, что небиволол может снижать АД без изменения или с улучшением показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (систолические временные интервалы, фракция выброса, ударный объем).

Отношение периода предизгнания, скорректированного с учетом частоты сердечных сокращений (ППк), ко времени выброса из ЛЖ (ВВЛЖ), находилось в обратной зависимости от систолической работы ЛЖ и в прямой зависимости от величины периферического сосудистого сопротивления. В сравнительном исследовании здоровых добровольцев отношение ППк/ВВЛЖ увеличивалось после 1 месяца лечения пропранололом или атенололом (в соответствии с их отрицательным инотропным действием), оставалось неизменным после лечения пиндололом (вследствие его внутренней симпатомиметической активности) и последовательно снижалось после лечения небивололом [69].

Эти результаты согласовывались с данными, полученными у больных с артериальной гипертензией. Небиволол снижал САД и ДАД без изменения или с некоторым увеличением сердечного выброса и ударного объема при отсутствии достоверных изменений давления наполнения правого желудочка и ЛЖ [69, 70].

Диастолическая функция ЛЖ также может благоприятно изменяться при лечении небивололом за счет

брадикардии, периферической вазодилатации и снижения постнагрузки на фоне усиления кардиального высвобождения NO. Кроме того, небиволол достоверно улучшает параметры раннего наполнения ЛЖ (пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, пиковая скорость наполнения ЛЖ) у здоровых добровольцев и больных с эссенциальной гипертензией [39, 44, 48, 69, 70].

2.4.2. Больные с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией ЛЖ

В одно проспективное, рандомизированное исследование с использованием параллельных групп вошли 30 больных с мягкой артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, которая развивалась вследствие диастолической дисфункции ЛЖ и диагностировалась на основании повышенного давления заклинивания легочной артерии. Сравнивалось влияние длительной терапии атенололом и небивололом на толерантность к физической нагрузке, гемодинамические показатели в покое и во время максимальной физической нагрузки [40]. Оба β -блокатора уменьшали клиническую симптоматику сердечной недостаточности и снижали частоту сердечных сокращений и АД. В то же время, лишь небиволол статистически значимо улучшал толерантность к физической нагрузке на фоне более выраженного улучшения диастолической функции, по сравнению с атенололом. Среди принимавших небиволол пациентов наблюдалось меньшее снижение сердечного индекса, более выраженное увеличение индекса ударного объема, а также большее снижение среднего давления и давления заклинивания легочной артерии, как в покое, так и на высоте физической нагрузки. Средние значения сердечного индекса в покое изменялись с $3,62 \pm 0,51$ л/мин/м² исходно до $2,98 \pm 0,46$ л/мин/м² через 6 месяцев лечения атенололом, и с $3,46 \pm 0,45$ до $3,20 \pm 0,48$ л/мин/м² через 6 месяцев приема небиволола ($p < 0,01$ для различий между группами лечения). Системное сосудистое сопротивление в покое, выраженное в $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$, изменялось с 1405 ± 239 до 1523 ± 352 при лечении атенололом и с 1366 ± 228 до 1334 ± 243 при лечении небивололом ($p < 0,05$). Несмотря на то, что в покое влияние небиволола и атенолола на сердечный индекс было практически одинаковым, при физической нагрузке эффект небиволола был более выражен (сердечный индекс возрастал с $5,85 \pm 1,22$ до $5,31 \pm 1,26$ при лечении атенололом и с $5,84 \pm 1,83$ до $5,79 \pm 1,80$ при лечении небивололом; $p = 0,005$ для различий между группами). Обратное развитие гипертрофии ЛЖ, а также влияние небиволола на периферическое сопротивление и диастолическую функцию ЛЖ были предложены авторами как возможные механизмы, объясняющие различия между группами небиволола и атенолола. Благоприятные изменения гемодинамики

и увеличение толерантности к физической нагрузке при лечении небивололом могут также объясняться дополнительным влиянием данного β -блокатора на высвобождение NO. Последнее сопровождается как вазодилатацией, так и более выраженным улучшением диастолической функции ЛЖ.

2.4.3. Больные с систолической дисфункцией ЛЖ: краткосрочные исследования

Острые гемодинамические эффекты вводимых внутривенно небиволола и атенолола сравнивались при катетеризации левых отделов сердца у больных с начальными признаками дисфункции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда [42]. Внутривенное введение небиволола в дозе 2,5 мг сопровождалось снижением частоты сердечных сокращений так же, как и при внутривенном введении атенолола в дозе 15 мг. При этом небиволол не влиял на сердечный индекс, вызывал небольшое, но статистически значимое повышение индекса ударного объема и фракции выброса, а также снижал конечно-диастолическое давление в левом желудочке и давление во время открытия митрального клапана. В отличие от небиволола, атенолол снижал сердечный индекс, индекс ударного объема и фракцию выброса и несколько повышал давление в ЛЖ. Эти различия в гемодинамических эффектах могут быть объяснены вазодилатирующими свойствами небиволола. В то же время, несмотря на одинаковое снижение среднего напряжения стенки ЛЖ, фракция выброса снижалась под действием атенолола в соответствии с отрицательным инотропным эффектом этого препарата и повышалась под действием небиволола [42]. Это различие, наблюдаемое на фоне сходного снижения постнагрузки, может быть связано с увеличенным кардиальным высвобождением NO при приеме небиволола.

Достоверные различия между небивололом и атенололом были также найдены для их влияния на диастолическую функцию ЛЖ. Небиволол, в отличие от атенолола, увеличивал пиковую скорость наполнения ЛЖ и сдвигал кривую “давление-объем” вниз, что указывало на улучшение податливости ЛЖ [42]. Эти изменения возникают в результате периферической вазодилатации (в том числе, расширения венозных сосудов), что приводит к уменьшению объема правого желудочка и последующему улучшению наполнения ЛЖ [42]. В другом исследовании сравнивались острые гемодинамические эффекты небиволола и атенолола, назначаемых не внутривенно, а перорально, у больных с дисфункцией ЛЖ после аортокоронарного шунтирования [71]. Небиволол в дозе 5 мг и атенолол в дозе 50 мг вызывали аналогичное снижение частоты сердечных сокращений и АД. Сердечный индекс и индекс ударного объема достоверно уменьшались после приема атенолола. После приема небиволола данные показатели остава-

лись неизменными в течение 6 часов, достоверно улучшаясь спустя 24 часа. Эти изменения были связаны с различным влиянием препаратов на системное сосудистое сопротивление, которое повышалось после приема атенолола и снижалось после приема небиволола с наиболее выраженными изменениями спустя 24 часа. Допплер-эхокардиография показала повышение ускорения кровотока в аорте и снижение времени изоволюмического расслабления, что указывало на улучшение диастолической функции при приеме небиволола, но не атенолола [71].

В других исследованиях оценивалась эффективность и переносимость небиволола, назначаемого в течение среднего по продолжительности периода лечения (1-6 недель) у больных с клинически выраженной застойной сердечной недостаточностью III-IV [72] либо II-III класса [73] по классификации NYHA. При назначении низкой дозы небиволола (1 мг/сут) с постепенной титрацией дозы до 5 мг/сут препарат хорошо переносился даже пациентами с выраженной сердечной недостаточностью III-IV класса. В данном исследовании небиволол статистически значимо снижал частоту сердечных сокращений при отсутствии динамики других гемодинамических показателей [72]. В другом исследовании гемодинамические показатели изучались в покое и во время пробы с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия) с помощью катетеризации правых отделов сердца. По сравнению с исходными показателями, через 1 неделю приема небиволола отмечалось снижение частоты сердечных сокращений и АД с одновременным увеличением ударного объема и без существенной динамики других показателей [73].

Согласно результатам рассмотренных выше исследований, небиволол хорошо переносится даже больными с выраженной сердечной недостаточностью. Отсутствие значительного улучшения гемодинамических показателей, по-видимому, связано с относительно короткой (1-6 недель) продолжительностью исследований. Поскольку влияние β -блокаторов на функцию ЛЖ зависит от продолжительности их приема, минимальный срок терапии, обеспечивающий достоверное улучшение гемодинамических параметров у пациентов с сердечной недостаточностью, составляет три месяца [16,17].

2.4.4. Больные с систолической дисфункцией ЛЖ: долгосрочные исследования

Было показано, что β -блокаторы являются наиболее эффективными препаратами, улучшающими функцию ЛЖ и прогноз у больных с сердечной недостаточностью. В частности, достоверное улучшение функции ЛЖ наблюдалось в исследованиях, оценивающих эффект среднесрочной и долгосрочной терапии небивололом.

В одном исследовании функция ЛЖ и толерантность к физической нагрузке изучались у 40 больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ (средние значения фракции выброса — $35,6 \pm 6,1\%$), но без клинических признаков сердечной недостаточности. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо, небиволола (2,5 либо 5 мг/сут) и атенолола (50 мг/сут). Гемодинамические показатели оценивались исходно и через 8-10 недель лечения [41]. Оба β -блокатора значительно снижали частоту сердечных сокращений, при этом эффект атенолола был более выраженным. Давление в ЛЖ в период изгнания также существенно снижалось под действием обоих препаратов, что сопровождалось уменьшением среднего систолического напряжения стенки желудочка. Фракция выброса ЛЖ достоверно повышалась по сравнению с исходным уровнем ($+5,3\%$ при лечении атенололом и $+4,3\%$ при лечении небивололом). В отношении влияния на диастолическую функцию ЛЖ, обе дозы небиволола, в отличие от плацебо и атенолола, вызвали параллельное смещение вниз кривой “давление-объем” с увеличением пиковой скорости наполнения и уменьшением времени до достижения пиковой скорости, по сравнению с плацебо. При лечении атенололом эти показатели имели статистически недостоверную тенденцию к ухудшению. Увеличение пиковой скорости наполнения, несмотря на снижение давления потока крови, указывает на улучшение ранней диастолической податливости миокарда при терапии небивололом. Изменения последней были более выраженными, чем изменения, наблюдаемые теми же исследователями при использовании таких препаратов, как ксамотерол либо ингибиторы АПФ [41]. Максимальная продолжительность нагрузочной пробы не изменялась при приеме плацебо и атенолола, увеличиваясь при лечении небивололом ($+15,4\%$ для дозы 2,5 мг/сут и $+15,6\%$ для дозы 5 мг/сут; $p=0,0077$) [41]. Улучшение толерантности к физической нагрузке, по-видимому, специфично для небиволола, поскольку этот эффект не наблюдался при применении других β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами (буциндоллол, карведилол) у больных с сердечной недостаточностью [65, 74].

Wisnibaugh et al. [75] было проведено первое контролируемое исследование, продолжительность которого была достаточной для оценки влияния β -блокады на функцию ЛЖ. В это исследование вошли 24 пациента с идиопатической либо ишемической ($n=2$) дилатационной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью II ($n=23$) либо III ($n=1$) класса по NYHA и средней фракцией выброса ЛЖ = 24% . Все участники принимали только фуросемид. Катетеризация левых и правых отделов сердца, а также проба с дозированной физической нагрузкой проводились исходно и через 3 месяца после начала приема плацебо или небиволола в дозе 1-5 мг/сут. В отличие от результа-

тов, полученных Rousseau et al.[41], толерантность к физической нагрузке не изменялась при приеме небиволола. В то же время, через 3 месяца терапии небивололом, по сравнению с плацебо, отмечалось достоверное улучшение показателей гемодинамики. Небиволол вызывал статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений с сопутствующим увеличением ударного объема ЛЖ (с 43 ± 9 до 55 ± 14 мл; $p=0,003$) и фракции выброса ЛЖ (с 23 ± 8 до $33 \pm 12\%$; $p=0,002$), а также небольшим, но статистически достоверным снижением среднего давления в легочной артерии (с 34 ± 11 до 28 ± 9 мм рт. ст.; $p=0,05$), конечно-диастолического давления в ЛЖ (с 21 ± 11 до 15 ± 9 мм рт. ст.; $p=0,03$) и массы миокарда ЛЖ (с 228 ± 64 до 199 ± 52 г/м²; $p=0,04$). Прием небиволола оказывал положительное влияние на зависимость между фракцией выброса, скорректированной с учетом преднагрузки, и конечно-систолическим напряжением, что указывало на улучшение сократимости миокарда [75].

Эти результаты отличаются от данных, полученных в краткосрочных исследованиях гемодинамики. При продолжительной терапии небивололом отмечается улучшение сократимости миокарда без изменений преднагрузки ЛЖ. Как и при приеме других β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами [65], периферическая вазодилатация является наиболее важной при краткосрочном лечении небивололом, когда она противодействует отрицательному инотропному эффекту β -блокады и способствует лучшей переносимости лечения. В то же время, при длительном лечении на первый план может выйти улучшение функции миокарда, связанное с хронической β -блокадой.

Данные, полученные Wisenbaugh et al.[75], были подтверждены в дальнейших исследованиях [12, 63, 76]. В частности, Ghio et al. [63] опубликовали результаты эхокардиографического обследования больных в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure), изучавшем влияние небиволола на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. В данное эхокардиографическое исследование вошли 104 больных: 43 с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ и 61 - с фракцией выброса $> 35\%$. Пациенты обследовались исходно и через 12 месяцев после начала лечения. У больных с фракцией выброса $\leq 35\%$ небиволол снижал конечно-систолический объем на 25,8 мл ($p=0,016$) и увеличивал фракцию выброса ЛЖ на 4,6% ($p=0,008$). При этом не наблюдалось изменений соотношения ранней и поздней пиковой скорости предсердного наполнения (отношение E/A) либо времени замедления волны E. У больных с фракцией выброса $> 35\%$ не отмечалось достоверных изменений систолических либо диастолических показателей [12].

3. Клинические эффекты

3.1. Артериальная гипертензия

Согласно последним рекомендациям Европейского Общества артериальной гипертензии и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [77], β -блокаторы по-прежнему являются препаратами выбора на начальных и последующих этапах антигипертензивной терапии. В то же время, с учетом того, что прием β -блокаторов может сопровождаться увеличением массы тела, нарушением липидного обмена и возрастанием частоты (по сравнению с другими препаратами) развития новых случаев сахарного диабета, β -блокаторы не рассматриваются как препараты выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с множественными метаболическими факторами риска. Это ограничение может не распространяться на такие β -блокаторы, как карведилол и небиволол [3], характеризующиеся минимальными либо отсутствующими метаболическими эффектами и меньшей частотой развития новых случаев сахарного диабета, по сравнению с обычно используемыми β -блокаторами [36, 37, 77, 78]. В соответствии с рекомендациями Американского Национального Объединенного Комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления [79], β -блокаторы являются препаратами выбора для пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых эти препараты доказанно улучшают прогноз (например, сердечная недостаточность, ранее перенесенный инфаркт миокарда, коронарная болезнь сердца).

Как упоминалось ранее, стимуляция высвобождения NO под действием небиволола может сопровождаться дополнительными благоприятными эффектами у больных с артериальной гипертензией, по сравнению с другими β -блокаторами. Эти эффекты включают антиоксидантное и противовоспалительное действие [32], устранение эндотелиальной дисфункции [52], улучшение коронарного кровотока [60] и диастолической функции ЛЖ во время нагрузки [40].

Менее выраженная брадикардия и периферическая вазодилатация могут оказывать дополнительное благоприятное действие при приеме небиволола. При развитии брадикардии на фоне лечения традиционно используемыми β -блокаторами отраженная волна встречается с последующей пульсовой волной в систолу (вместо диастолы), что может приводить к повышению центрального давления в аорте вследствие рассогласования между исходящими и отраженными пульсовыми волнами. Этот механизм может лежать в основе парадоксального увеличения смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных артериальной гипертензией традиционно используемыми β -блокаторами

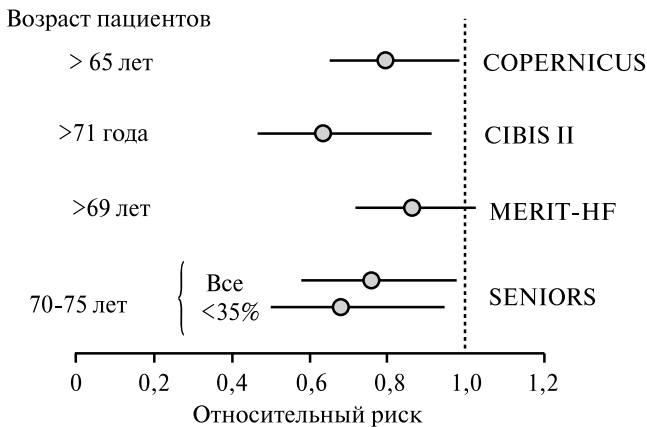


Рис 3. Влияние β -блокаторов на смертность от всех причин и частоту госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями у пожилых больных; апостериорный анализ в подгруппах у больных с фракцией выброса ЛЖ <35%. Исследование SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure). CIBIS II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure.

[80]. В частности, в исследовании CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint) центральное аортальное САД (определяемое не прямым методом, с использованием лучевой аппланационной тонометрии) было на 4,3 мм рт. ст. выше при лечении атенололом, чем при лечении амлодипином, при одинаковых уровнях периферического АД. Это сопровождалось повышением риска коронарных осложнений на 14% и повышением риска инсульта на 23% при лечении атенололом, по сравнению с лечением амлодипином, несмотря на одинаковую степень снижения периферического АД [81].

За счет высвобождения NO и периферической вазодилатации, небиволол снижает скорость пульсовой волны – показатель жесткости артериальной стенки [82]. В одном сравнительном исследовании лечение небивололом сопровождалось более выраженным снижением центрального аортального пульсового давления, по сравнению с терапией атенололом (50 ± 2 против 54 ± 2 мм рт. ст., соответственно; $p=0,02$), несмотря на одинаковые показатели периферического АД [83]. Следовательно, можно предположить, что при приеме небиволола более низкая частота возникновения брадикардии, наряду с периферической вазодилатацией и высвобождением NO, обеспечивает более надежную защиту от развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией, по сравнению с использованием обычных β -блокаторов.

Антигипертензивная терапия должна обладать не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью. Важным недостатком β -блокаторов, используемых в настоящее время, особенно не кардиоселективных, являются их побочные

эффекты, в том числе сексуальная дисфункция, утомляемость, депрессия и метаболические нарушения (нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия). Небиволол характеризуется благоприятным профилем переносимости, особенно в отношении осложнений, таких как утомляемость и сексуальная дисфункция, традиционно связываемых с приемом β -блокаторов [55, 56, 84]. В целом, антигипертензивная эффективность небиволола не уступает таковой для других β -блокаторов, антагонистов кальция и антагонистов ренин-ангиотензиновой системы при более благоприятном профиле переносимости, по сравнению с обычно используемыми β -блокаторами [8, 11].

В одном многоцентровом, общенациональном наблюдательном исследовании, охватившем 6356 больных с мягкой артериальной гипертензией, частота значимых побочных эффектов в течение 6 недель лечения небивололом составляла лишь 0,5%; при этом тяжелые побочные эффекты не были зарегистрированы [85]. Одно из крупнейших многоцентровых двойных слепых, рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с использованием небиволола у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией ($n=909$) было выполнено Weiss et al. [86]. Небиволол вызывал максимальное снижение ДАД в положении сидя на 8,0-11,2 мм рт. ст., по сравнению с 2,9 мм рт. ст. в группе плацебо ($p<0,001$). Максимальное снижение САД в положении сидя при приеме небиволола достигало 4,4-9,5 мм рт. ст., по сравнению с повышением давления на 2,2 мм рт. ст. в группе плацебо ($p<0,002$). Общая частота побочных эффектов была одинаковой в группах небиволола (46,1%) и плацебо (40,7%; $p=0,273$). Частота возникновения побочных эффектов, типичных для β -блокаторов, не отличалась от частоты побочных эффектов при использовании плацебо, включая эректильную дисфункцию (0,2% в группе небиволола против 0,0% в группе плацебо), снижение либидо (0,1% против 0,0%), одышку (1,0% против 0,0%) и брадикардию (0,7 % против 0,0%) [86].

3.2. Сердечная недостаточность

Клиническая эффективность и влияние небиволола на прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью были всесторонне изучены в исследовании SENIORS [13]. Результаты данного исследования легли в основу рекомендаций ESC [87], в соответствии с которыми небиволол показан для лечения больных сердечной недостаточностью. В исследовании SENIORS 2128 пожилых пациентов (в возрасте ≥ 70 лет) с клинически анамнезом застойной сердечной недостаточности (госпитализация в последние 12 месяцев либо фракция выброса $\leq 35\%$) были рандомизиро-

ваны в группы небиволола и плацебо. Средняя продолжительность лечения составила 21 месяц. Это исследование было одним из первых, в которое включались не только больные с низкой фракцией выброса ЛЖ, но и пациенты с сохраненной систолической функцией (фракция выброса ЛЖ >35%). Основной комбинированной конечной точкой исследования была смертность от всех причин и госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями. Дополнительная конечная точка включала сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, а также сочетание госпитализации, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин.

Основная конечная точка (смертность и госпитализация) регистрировалась среди получавших небиволол участников реже, чем среди лиц из группы плацебо (относительный риск [ОР] — 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99; $p=0,039$). Показатели сердечно-сосудистой смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами также были ниже среди больных, получавших небиволол, по сравнению с принимавшими плацебо пациентами (ОР — 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98; $p=0,027$). Анализ в заранее определенных подгруппах не выявил статистически значимых взаимодействий между полом, фракцией выброса, возрастом, наличием сахарного диабета либо ранее перенесенным инфарктом миокарда и влиянием небиволола на исходы лечения. В то же время, ОР для основной конечной точки составлял 0,79 (95% ДИ 0,63-0,98) у больных моложе среднего (медианного) возраста 75,2 лет и 0,92 (95% ДИ 0,75-1,12) у больных старше 75,2 лет (при оценке статистической значимости взаимодействий $p=0,51$) [13].

Для оценки эффективности лечения небивололом пациентов, сопоставимых по своим характеристикам с участниками ранее выполненных исследований других β -блокаторов, были проанализированы результаты лечения больных моложе медианного возраста 75,2 лет и с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ ($n=342$ в группе небиволола и $n=342$ в группе плацебо). У этих больных ОР для основной конечной точки составлял 0,73 (95% ДИ 0,56-0,96) и для смертности от всех причин — 0,62 (95% ДИ 0,43-0,89). Величины ОР были выше, чем среди всех участников исследования, и сопоставимы с показателями ОР, полученными в ранее выполненных исследованиях β -блокаторов [13, 16, 17, 87]. Дополнительный анализ также подтвердил, что полученные результаты были сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях β -блокаторов. Наблюдалась высокая корреляция между достижением целевой дозы небиволола (10 мг/сут) и более благоприятным влиянием небиво-

лола на исходы лечения (ОР — 0,73; 95% ДИ 0,61-0,87; $p<0,001$) [88]. Следует отметить, что, помимо клинической эффективности, терапия небивололом является и экономически выгодной [89].

На сегодняшний день SENIORS является единственным исследованием, в котором изучалось влияние небиволола на исходы лечения. Детальное обсуждение значения результатов данного исследования выходит за рамки этой статьи. Вместе с тем, следует подчеркнуть ряд основных моментов. SENIORS стало одним из первых исследований, в которых была сделана попытка расширить показания для медикаментозной терапии у больных с сердечной недостаточностью, а также определить эффективность лечения у пациентов, подобных больным, наблюдаемым в условиях повседневной клинической практики [89, 90]. В частности, в исследование включались пожилые пациенты, и включение не зависело от величины фракции выброса. Эти параметры не обладали статистически значимым взаимодействием с эффективностью лечения, оценивавшейся при проведении анализа в подгруппах больных (рис.3) [13]. В то же время, полученные результаты могли быть более значимыми, если бы в исследование включались лишь пациенты, идентичные участникам ранее выполненных исследований β -блокаторов.

Таким образом, наряду с демонстрацией благоприятного влияния медикаментозной терапии у широкого спектра больных с сердечной недостаточностью, SENIORS стало одним из первых исследований, показавших ограничения крупных клинических испытаний для выработки тактики лечения пожилых больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Эти ограничения, к сожалению, относятся и к последующим исследованиям с аналогичным дизайном, независимо от характера изучаемой терапии [90].

4. Заключение

Небиволол является β -блокатором третьего поколения с уникальным гемодинамическим профилем действия, сочетающим выраженный β_1 -адренергический антагонизм с NO-опосредованной вазодилаторной активностью. Эффекты небиволола не ограничиваются β -блокадой и включают устранение эндотелиальной дисфункции, улучшение периферического и коронарного кровотока, антиоксидантную и противовоспалительную активность. Эти фармакологические свойства, по всей видимости, обуславливают лучшую переносимость препарата по сравнению с традиционно применяемыми β -блокаторами и оказывают дополнительное протективное действие в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364 (9446): 1684-9.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9496): 1545-53.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Our guidance (online). Available from URL: <http://www.nice.org.uk/CG034guidance> (Accessed 2009 Nov 23).
4. Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (3): 257-63.
5. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomised multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 35-40.
6. Mazza A, Gil-Extremiera B, Maldonato A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11 (3): 182-8.
7. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl* 2003; 1: 30-5.
8. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18 (8): 1060-6.
9. Van Nueten L, Lacourciere V, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5 (4): 237-43.
10. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (12): 813-9.
11. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JJ. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12 (2): 135-40.
12. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 631-9.
13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. 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.
14. Metra M, Cas LD, di Lenarda A, et al. Beta-blockers in heart failure: are pharmacological differences clinically important? *Heart Fail Rev* 2004; 9 (2): 123-30.
15. Metra M, Dei Cas L, Cleland JG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-blockers: when differences may matter. *J Card Fail* 2006; 12(3): 177-81.
16. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139 (3): 511-21.
17. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101 (5): 558-69.
18. El-Armouche A, Eschenhagen T. Beta-adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2009; 14(4): 225-41.
19. Ahmet I, Krawczyk M, Zhu W, et al. Cardioprotective and survival benefits of long-term combined therapy with beta2 adrenoceptor (AR) agonist and beta1 AR blocker in dilated cardiomyopathy postmyocardial infarction. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325 (2): 491-9.
20. Communal C, Singh K, Sawyer DB, et al. Opposing effects of beta (1)- and beta (2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* 1999; 100 (22): 2210-2.
21. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102 (5): 546-51.
22. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9377): 7-13.
23. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:317-27.
24. Bristow MR, Nelson P, Minobe W, et al. Characterization of β 1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium [abstract no. P-121]. *Am J Hypertens* 2005; 18: 51-2A.
25. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133(8): 1330-8.
26. Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. *Cardiovasc Ther* 2008; 26 (2): 115-34.
27. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008; 26(3): 189-202.
28. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22 (3): 155-68.
29. Rozec B, Erfanian M, Laurent K, et al. Nebivolol, a vasodilating selective beta (1)-blocker, is a beta (3)-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1532-8.
30. Dessy C, Saliez J, Ghisda P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112 (8): 1198-205.
31. Balligand JL. Beta (3)-adrenoceptor stimulation on top of beta (1)-adrenoceptor blockade "stop or encore?". *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 28; 53 (17): 1539-42.
32. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24 (3): 591-6.
33. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8): 1097-107.
34. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17-32.
35. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32 (7): 660-6.
36. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (11): 753-7.
37. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19 (8): 1429-35.
38. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* 2006; 66 (10): 1389-409; discussion 410.
39. De Cree J, Cobo C, Geukens H, et al. Comparison of the subacute hemodynamic effects of atenolol, propranolol, pindolol, and nebivolol. *Angiology* 1990; 41 (2): 95-105.
40. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension: a prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (5): 621-7.
41. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyck C, et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996; 2(1): 15-23.
42. Sloleru L, Wijns W, van Eyck C, et al. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (2): 183-90.
43. Brett SE, Forte P, Chowienzyk Pj, et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (6): 355-9.
44. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92 (3): 344-8.
45. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and

- selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11 (5): 552-63.
46. Corrado E, Camarda P, Coppola G, et al. Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. *Int Angiol* 2009; 28 (1): 12-9.
47. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109 (21 Suppl. 1): II27-33.
48. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (10): 997-1002.
49. Sciacqua A, Scozzafava A, Pujia A, et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26 (9): 921-7.
50. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (3): 1067-71.
51. Lekakis JP, Protogerou A, Papamichael C, et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19 (4): 277-81.
52. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104 (5): 511-4.
53. Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; 21 (11): 1251-7.
54. Reidenbaeh C, Schwinger RH, Steinritz D, et al. Nebivolol induces eNOS activation and NO-liberation in murine corpus cavernosum. *Life Sci* 2007; 80 (26): 2421-7.
55. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (6): 409-16.
56. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34 (4): 327-31.
57. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8 (2): 177-82.
58. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 2008; 68 (5): 579-90.
59. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1319-23.
60. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens* 2004; 22 (11): 2201-8.
61. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, et al. Different effects of atenolol and nebivolol on coronary flow reserve. *Heart* 2006; 92 (11): 1690-1.
62. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93 (3): 319-24.
63. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. 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.
64. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, et al. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6 (4): 259-63.
65. Metra M, Nardi M, Giubbini R, et al. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (7): 1678-87.
66. Casadei B, Sears CE. Nitric-oxide-mediated regulation of cardiac contractility and stretch responses. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 82 (1-3): 67-80.
67. Massion PB, Feron O, Dessy C, et al. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res* 2003; 93 (5): 388-98.
68. Maffei A, Di Pardo A, Carangi R, et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension* 2007; 50 (4): 652-6.
69. De Cree J, Franken P, Vandevivere J, et al. Hemodynamic effects of nebivolol in men: comparison of radionuclide angiocardiology with systolic time intervals. *Angiology* 1988; 39 (6): 526-34.
70. Sanchez RA, Cianciulli T, Dopico AM, et al. Effects of nebivolol on LV function in patients with essential hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 Suppl. 1: 155-60.
71. Goldstein M, Vincent JL, De Smet JM, et al. Administration of nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (2): 253-8.
72. Lechat P, Boutelant S, Komajda M, et al. Pilot study of cardiovascular effects of nebivolol in congestive heart failure. *Drug Invest* 1991; 3 Suppl. 1: 69-81.
73. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, et al. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 1990; 41 (9 Pt 1): 696-701.
74. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Effects of neuro-hormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl. B: B25-35.
75. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (5): 1094-100.
76. Brehm BR, Wolf SC, Gomer S, et al. Effect of nebivolol on left ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (6): 757-63.
77. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28 (12): 1462-536.
78. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24 (7): 1397-403.
79. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560-72.
80. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (18): 1482-9.
81. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
82. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44 (3): 305-10.
83. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26 (2): 351-6.
84. Weber MA. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 2): 169S-76S.
85. Cleophas TJ, Agrawal R, Lichtenthal A, et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther* 2006; 13 (3): 192-7.
86. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (9): 667-76.
87. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-442.
88. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J* 2007; 154(1): 109-15.
89. Massie BM. Clinical trials in heart failure: can we expect the results to be replicated in clinical practice? *J Card Fail* 1998; 4 (3): 243-7.
90. Metra M, Dei Cas L, Massie BM. Treatment of heart failure in the elderly: never say it's too late. *Eur Heart J* 2009; 30 (4): 391-3.

Drugs 2010; 70(1): 41-66

Поступила 04/05-2010