

## Карведилол и другие бета-адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности: достижения, неудачи, перспективы

Преображенский Д.В., Сидоренко Б. А., Полуобоярова Н. М., Шарошина И. А., Романова И. А.  
Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из актуальных проблем здравоохранения во многих странах мира. По расчетам, распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2,0%, однако среди лиц старше 65 лет она достигает 5-15%.

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным, независимо от её этиологии. Несмотря на использование комбинированной терапии, включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), диуретики и сердечные гликозиды. Около 50% больных с ХСН умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов.

ХСН является одной из наиболее частых причин госпитализации. В США, например, от 5 до 10% всех госпитализаций связано с ХСН. Более того, среди пожилых лиц ХСН - самая частая причина госпитализации. В Европе, например, ХСН является прямой или косвенной причиной до 70% всех госпитализаций больных старше 70 лет. Ежегодно госпитализируется 20-30% больных с ХСН, причем примерно 1/3 из них нуждается в повторной госпитализации в течение 6-12 месяцев. Расходы, связанные с госпитализацией, составляют от 2/3 до 3/4 всех расходов на лечение больных с ХСН. Поэтому наряду с улучшением выживаемости, одной из важнейших целей лечения больных с ХСН теперь считается уменьшение потребности в госпитализации [1].

К началу нынешнего столетия стало очевидным, что у больных с ХСН, получающих ингибиторы АПФ, диуретики и сердечные гликозиды, можно достигнуть значительного улучшения отдаленного прогноза с помощью б-адреноблокаторов. Благоприятное влияние б-адреноблокаторов на прогноз жизни и частоту госпитализаций кажется парадоксальным, учитывая, что б-адреноблокаторы обладают отрицательным инотропным действием и, по меньшей мере, до середины 70-х годов

прошлого века считались противопоказанными при ХСН.

В 1975 г. F. Waagstein и соавт. сообщили, что б-адреноблокаторы могут улучшать клинические проявления и эхокардиографические показатели функции левого желудочка у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). В 1979 г. те же исследователи показали, что длительная терапия б-адреноблокаторами значительно снижает смертность больных с ДКМП. За 3 года наблюдения смертность среди больных, получавших б-адреноблокаторы, составила 48%, тогда как в контрольной группе - 90% [1-4].

С тех пор выполнено несколько десятков контролируемых исследований по изучению влияния различных б-адреноблокаторов на клинические проявления, толерантность к физической нагрузке, показатели систолической функции левого желудочка и прогноз жизни больных с ХСН различной этиологии. Благоприятное влияние на клинические проявления ХСН, толерантность больных к физической нагрузке и величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка, отмечено в большинстве исследований, в которых б-адреноблокаторы назначались в течение не менее 2-3 мес. Так, в отдельных длительных исследованиях отмечено улучшение толерантности, больных с ХСН, к физической нагрузке при лечении карведилолом и метопрололом. Увеличение ФВ левого желудочка у больных с ХСН наблюдалось при длительном применении биспролола, буциндолола, карведилола и метопролола. С другой стороны, ухудшение толерантности к физической нагрузке и уменьшение ФВ левого желудочка наблюдалось в двух небольших исследованиях, в которых альпренолол и метопролол назначались больным с ХСН в течение менее 1 мес.

Таким образом, благоприятные клини-

Таблица 1. Сравнительная характеристика  $\beta$ -адреноблокаторов, которые применяются (или применялись) при лечении ХСН

Препарат	$\beta_1$ -селективность	BCA	$\alpha$ -блокада	Липофильность	Другие свойства
Пропранолол	0 (1:2)	0	0	+4	Препарат-прототип
Атенолол	+2 (1:25)	0	0	-1	
Бисопролол	+3 (1:120)	0	0	+2	Длительное действие
Буциндолол	0 (1:1)	+1 ( $\beta_2?$ )	$\pm$ ( $\alpha_1$ )	-1	Вазодилатация
Карведилол	+1 (1:7)	0	+2 ( $\alpha_1$ )	+3	Вазодилатация
Метопролол	+2 (1:75)	0	0	+2	
Метопролол CR/XL	+2 (1:75)	0	0	+2	Длительное действие

Примечание: В скобках указаны значения индекса  $\beta_1$ -селективности  
BCA - внутренняя симпатомиметическая активность

ческие и гемодинамические эффекты некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с ХСН, по-видимому, обнаруживаются лишь при продолжительном назначении препаратов.

Не все  $\beta$ -адреноблокаторы могут оказывать благоприятное влияние на клинические проявления и гемодинамические нарушения у больных с ХСН, что следует учитывать при анализе результатов контролируемых исследований. По общему мнению, не следует использовать для лечения ХСН неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы без каких-либо дополнительных свойств (пропранолол, надолол, соталол, тимолол и др.). Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, помимо присущего всем  $\beta$ -блокаторам кардиодепрессивного действия, оказывают нежелательное влияние на регуляцию тонуса периферических артерий. Блокируя  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудистой стенки, которые опосредуют сосудорасширяющее действие катехоламинов, они предрасполагают к развитию вазоконстрикторной реакции на катехоламины, которые в большом количестве высвобождаются при психоэмоциональном стрессе, курении сигарет и т. д.  $\beta_1$ -селективные блокаторы (атенолол, бисопролол, метопролол и др.) в значительно меньшей степени повышают общее периферическое сосудистое сопротивление по сравнению с неселективными препаратами. Кроме того, при лечении  $\beta_1$ -селективными препаратами вазоконстрикторная реакция на катехоламины выражена слабее, чем при лечении неселективными препаратами, особенно в начале терапии [1, 2, 5, 6].

Само собой разумеется, применение  $\beta$ -

адреноблокаторов, обладающих кардиодепрессивным действием, далеко не всегда безопасно у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Все  $\beta$ -адреноблокаторы могут вызывать декомпенсацию ХСН, особенно в начале терапии. По наблюдениям М. Packer [7], декомпенсация встречается в первые дни и недели после начала терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у 10-20% больных с компенсированной ХСН.

К началу 90-х годов прошлого века наиболее перспективными  $\beta$ -адреноблокаторами для длительного лечения больных с ХСН были признаны четыре препарата - бисопролол, буциндолол, карведилол и метопролол.

Эти  $\beta$ -адреноблокаторы значительно различаются между собой по степени  $\beta_1$ -селективности, липофильности и длительности действия, а также наличием и отсутствием вазодилатирующих свойств (Табл. 1).

Среди этих  $\beta$ -адреноблокаторов наибольшей  $\beta_1$ -селективностью обладает бисопролол, а наименьшей - буциндолол. Лучшее всего растворяется в жирах карведилол, а хуже всего - атенолол и буциндолол. Липофильность карведилола и метопролола дает им несомненные преимущества перед гидрофильными  $\beta$ -адреноблокаторами. Ведь имеются убедительные доказательства, что лишь липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы снижают риск внезапной смерти, которая служит причиной смерти до половины всех больных с ХСН, тогда как гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы (например, атенолол, надолол и соталол), по-видимому, не предупреждают внезапной смерти (Табл. 2).

Буциндолол и карведилол оказывают

Таблица 2. Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на риск внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда

	Липофильность	Снижение риска (%)
В среднем (16 исследований)		34
Тимолол (1)	+2	51
Метопролол (5)	+2	41
Ацебутолол (1)	+1	30
Пропранолол (1)	+3	28
Соталол (1)	-2	-7
Все другие (7 исследований)	30	
<b>Карведилол (CAPRICORN)</b>	<b>+3</b>	<b>26</b>

Таблица 3. Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (результаты 28 рандомизированных исследований)

$\beta$ -Адреноблокаторы	Число больных/число исследований	Снижение риска смерти (в %)
$\beta$ -Адреноблокаторы в целом (без исследования BEST)	12068/27	34
• Бисопролол (исследование CIBIS)	641	20
• Бисопролол (исследование CIBIS-II)	2647	34
• Бисопролол (в целом)	3288/2	29
• Буциндолол (без исследования BEST)	209/4	17
• Буциндолол (исследование BEST)	2708/1	10
• Карведилол (без исследования COPERNICUS)	1658/2	49
• Карведилол (исследование COPERNICUS)	2289/1	35
• Карведилол (в целом)	3947/3	41
• Метопролол (исследование MDC)	383	-19
• Метопролол (в целом)	575/8	0
• Метопролол CR/XL	3991/1	34

сосудорасширяющее действие, тогда как, бисопролол и метопролол не обладают вазодилатирующими свойствами. За исключением карведилола и метопролола, другие  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают длительное действие, что позволяет назначать их один раз в день.

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что метопролол и буциндолол не оказывают существенного влияния на смертность больных с ХСН. Так, в исследовании MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) смертность среди больных с ХСН, получавших  $\beta_1$ -селективный препарат метопролол, была несколько выше, чем в контрольной группе, - 11,9% против 10,0% [8]. По сводным данным исследования MDC и семи других небольших рандомизированных исследований [1], длительная терапия метопрололом не оказывает существенного влияния на прогноз жизни у больных с ХСН (Табл. 3).

Летом 1999 г. преждевременно было прекращено исследование BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial), в котором двойным слепым методом оценивалась эффективность неселективного  $\beta$ -адреноблокатора с сосудорасширяющим действием буциндолола. При анализе результатов исследования обнаружено, что буциндолол вызывал недостоверное снижение общей смертности (в среднем на 10%) и достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин (на 12,5%). Анализ результатов по подгруппам показал, что буциндолол улучшает выживаемость больных с ХСН III функционального класса (ФК) и с ФВ левого желудочка более 20%. С другой стороны, препарат оказался бесполезным у больных с ХСН IУ ФК и с ФВ меньше 20%. Более того, у негров буциндолол вызывал недостоверное увеличение смертности (в среднем на 17%).

Учитывая, что бисопролол, карведилол и метопролол-CR/XL снижают смертность больных с ХСН более чем на 30%, дальнейшее

Таблица 4. Влияние карведилола и метопролола на сократительную функцию левого желудочка у больных с ХСН

β-адреноблокатор	ФВ левого желудочка (%)		p
	Исходно	После лечения	
Метопролол	23±8	29±11	<0,00001
Карведилол	23±8 p>0,05	32±11 p<0,049	<0,00001

изучение эффективности бундиндола было признано нецелесообразным.

С другой стороны, в крупном плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure, 1999) продемонстрирована высокая эффективность особой ретардной формы метопролола с замедленным высвобождением -- метопролола-CR/XL [9].

Таким образом, к началу нынешнего столетия всего три β-адреноблокатора продемонстрировали превосходство над плацебо у больных с ХСН в контролируемых исследованиях - бисопролол, карведилол и метопролол-CR/XL.

Среди этих β-адреноблокаторов особое место занимает карведилол (акридиллол, дилатренд, кредекс), который отличается от бисопролола и метопролола-CR/XL рядом клинически значимых особенностей [1, 4, 5, 10, 11].

Во-первых, карведилол относится к неселективным β-адреноблокаторам в отличие от бисопролола и метопролола-CR/XL, которые являются β<sub>1</sub>-селективными препаратами. Благодаря неселективности карведилол оказывает более выраженное антифибрилляторное действие и предотвращает развитие гипокалиемии в условиях стресса и/или в ответ на курение. Кроме того, блокируя пресинаптические β<sub>2</sub>-адренорецепторы, карведилол (в отличие от β<sub>1</sub>-селективных препаратов) уменьшает высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон. В эксперименте показано, что карведилол тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток при атеросклерозе и рост неинтимы после ангиопластики сонных артерий. Эти его антипролиферативные эффекты обусловлены стимуляцией апоптоза, который опосредуется β<sub>2</sub>-адренорецепторами.

Во-вторых, карведилол наряду с блокадой β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторов может тормозить

активность α<sub>1</sub>-адренергических рецепторов. Поэтому он в отличие от бисопролола и метопролола-CR/XL уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, а значит, посленагрузку на левый желудочек, что имеет важное значение у больных с ХСН. По-видимому, именно благодаря своему сосудорасширяющему действию карведилол улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ХСН в большей степени, чем другие β-адреноблокаторы, например, метопролол (Табл. 4).

Способностью карведилола блокировать α<sub>1</sub>-адренорецепторы также объясняются его нетипичные для обычных β-адреноблокаторов свойства. В частности, он вызывает вазодилатацию почечных и мозговых артерий, предотвращает вазоконстрикцию системных и коронарных артерий в условиях стресса и во время курения. Обычные неселективные β-адреноблокаторы в этих условиях способствуют возникновению вазоконстрикции и повышению общего периферического сосудистого сопротивления, поскольку блокируют β<sub>2</sub>-адренорецепторы, которые опосредуют вазодилатацию. β<sub>1</sub>-селективные препараты без сосудорасширяющих свойств не оказывают существенного влияния на сосудистый тонус.

Установлено, что карведилол может предупреждать развитие толерантности к нитратам у больных с ХСН. Это делает его β-адреноблокатором первого ряда для лечения ХСН у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [12]. В отличие от обычных β-адреноблокаторов карведилол не ухудшает функции почек и вызывает значительное уменьшение экскреции альбуминов с мочой [2, 8, 10, 11].

При сахарном диабете бисопролол, метопролол и другие обычные β-адреноблокаторы уменьшают экскреции альбуминов с мочой пропорционально снижению артериального давления. Напротив, антиальбуминурическое действие карведилола отчасти не

Таблица 5. Риск развития сахарного диабета 2 типа в зависимости от типа антигипертензивной терапии [13]

Антигипертензивные препараты	Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)	
Без препаратов	1,00	
Тиазидные диуретики	0,91	0,73-1,13
$\beta$ -Адреноблокаторы	1,28	1,04-1,57*
Ингибиторы АПФ	0,98	0,72-1,34
Антагонисты кальция	1,17	0,83-1,66

Примечание: \* --  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных, не получавших препаратов

Таблица 6. Эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов при сахарном диабете

$\beta$ -адреноблокатор	Чувствительность к инсулину	Плазменные концентрации инсулина	Экскреция альбуминов с мочой
Пропранолол	↓	↑↑	↔
Атенолол	↓	↑	↔
Метопролол	↓	↑	↔
Карведилол	↑	↓	↓

зависит от его антигипертензивного эффекта и сравнимо с таковым у ингибиторов АПФ, блокаторов  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов, верапамила и индапамида (Табл. 5). Более того, в отличие от обычных  $\beta$ -адреноблокаторов карведилол повышает чувствительность тканей к инсулину и тем самым едва ли повышает риск развития сахарного диабета, который встречается примерно у 20-30% всех больных с ХСН (Табл. 6).

Таким образом, способность карведилола блокировать  $\alpha_1$ -адренорецепторы делает его препаратом первого ряда для длительного лечения ХСН у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

Это предположение подтверждается сравнительным анализом результатов двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в одном из которых оценивался карведилол, а в другом - метопролол-CR/XL. В Американском исследовании (U.S. Carvedilol Heart Failure Study) карведилол вызывал достоверное снижение общей смертности у больных с ХСН и сопутствующим сахарным диабетом и без него [14]. Напротив, в исследовании MERIT-HF метопролол-CR/XL вызывал достоверное снижение общей смертности у больных с ХСН без сахарного диабета, однако не оказывал существенного влияния на смертность в подгруппе больных с сопутствующим сахарным диабетом [9].

В отличие от обычных  $\beta$ -адреноблокаторов карведилол не ухудшает липидного состава крови, что также объясняют его  $\alpha_1$ -адреноблокирующими свойствами (Табл. 7).

В экспериментальных исследованиях обнаружено, что карведилол уменьшает размеры некроза после перевязки коронарной артерии, снижает вероятность развития желудочковых тахикардий, связанных с ишемией миокарда или дигиталисной интоксикацией. Карведилол предотвращает развитие инсульта у крыс, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки при атеросклерозе и предотвращает рост неонимы после ангиопластики сонной артерии.

Карведилол обладает антиоксидантным действием, которым объясняется его способность предупреждать реперфузионное повреждение миокарда, а также вызывать нейропротекцию и антиатерогенные эффекты. Карведилол защищает эндотелиальные клетки от повреждения окисленными липопротеидами. Этими эффектами не обладают другие  $\beta$ -адреноблокаторы, такие, как атенолол, лабетолол, пиндолол, пропранолол или целипролол [4, 5, 10, 11].

Клиническое значение указанных эффектов карведилола, выявленных в экспериментальных исследованиях, не до конца ясно. Тем не менее высокая эффективность карведилола не только при ХСН, но и у больных острым инфарктом

Таблица 7. Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на липидный состав крови

$\beta$ -адреноблокатор	Триглицериды	Холестерин липопротеидов высокой плотности	Общий холестерин
Пропранолол	↑	↓	↑
Атенолол	↑	↓	↔
Метопролол	↑	↓	↔
Карведилол	↔/↑	↔/↑	↔/↓

миокарда или в постинфарктном периоде миокарда не вызывает никаких сомнений.

Наиболее перспективным оказалось применение карведилола (акридиллол, дилатренд, кредекс) для длительного лечения больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка.

Эффективность и безопасность карведилола при ХСН оценивались в трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Одно из этих исследований проводилось одновременно в Австралии и Новой Зеландии [15]. В исследовании оценивалась эффективность карведилола у 415 больных с ХСН ишемической этиологии I-III ФК. Целевая доза карведилола составила 50 мг/сут.

За время наблюдения (в среднем 19 месяцев) умерли 20 (9,6%) больных, леченных карведилолом, и 26 (12,6%) больных, получавших плацебо. Относительный риск смерти, связанный с применением карведилола, составил 0,76 (95%-ный доверительный интервал от 0,42 до 1,365;  $p > 0,05$ ). Это означает, что добавление карведилола приводит к уменьшению риска смерти больных с ХСН I-III ФК в среднем на 24%, однако, это снижение риска не достигает статистически значимой величины.

Таким образом, в рандомизированном исследовании, проведенном в Австралии и Новой Зеландии, не удалось получить бесспорных доказательств способности карведилола улучшать выживаемость у больных с ХСН, обусловленной ИБС.

Причины недостаточной эффективности карведилола в австралийско-новозеландском исследовании неизвестны. Она может быть связана как с составом больных, которые включали лишь больных с ХСН ишемической этиологии, так и с низкой "целевой" дозой карведилола.

В рамках Американской исследовательской программы по четырем различным протоколам изучалась эффективность и безопасность карведилола у 1094 больных с ХСН II-IV ФК и ФВ левого желудочка не более 35%. Этиология

ХСН была как ишемической, так и неишемической. "Целевая" доза карведилола была более высокой и составляла 100 мг/сут [14].

За время наблюдения (от 6 до 12 мес.) умерли 3,2% больных, леченных карведилолом, и 7,8% больных, получавших плацебо. Снижение риска смерти при лечении карведилолом составило в среднем 65% ( $p < 0,001$ ). При лечении карведилолом достоверно снизился риск смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности (на 79%) и риск внезапной смерти (на 55%). Необходимость в госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами под влиянием карведилола уменьшилась на 27% ( $p = 0,036$ ), а общее число случаев смерти и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами - на 38% ( $p < 0,001$ ).

Снижение смертности у больных с ХСН под влиянием терапии карведилолом, в общем, не зависело от возраста больных, этиологии ХСН и выраженности клинических проявлений. В то же время относительно более эффективным карведилол был у больных с очень низкой ФВ левого желудочка (снижение смертности на 75%) и у больных с исходной тахикардией (на 74%).

Таким образом, при использовании более высокой "целевой" дозы карведилола удается достигнуть достоверного снижения смертности среди больных с ХСН преимущественно II-III ФК.

По завершении двух рандомизированных исследований оставался открытым вопрос относительно способности карведилола улучшать прогноз жизни у больных с тяжелой ХСН, поскольку в Американском исследовании он оказался неэффективным у небольшой группы больных с ХСН IV ФК, а в исследовании, проведенное в Австралии и Новой Зеландии, больные с ХСН IV ФК вообще не включались.

В марте 2000 г. досрочно было прекращено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), в котором оценивали эффективность и

Таблица 8. Основные результаты крупных плацебо-контролируемых исследований по изучению б-адреноблокаторов у больных с ХСН

	Исследование MERIT-HF	Исследование CIBIS-II	Исследование COPERNICUS
Число больных	3991	2647	2289
Тяжесть ХСН	II-IV ФК	III-IV ФК	IV ФК
β-Адреноблокатор (целевая доза)	Метопролол CR/XL (200 мг/сут)	Бисопролол (10 мг/сут)	Карведилол (50 мг/сут)
<b>Снижение риска (в % от плацебо)</b>			
Общая смертность	34	34	35
Сердечно-сосудистая смертность	38	29	Н. д.
Смертность от прогрессирующей СН	49	26	31
Риск внезапной смерти	41	44	Н. д.
Все случаи госпитализации	Н. д.	20	20
Случаи госпитализации в связи с декомпенсацией СН	Н. д.	36	33

Примечание: СН - сердечная недостаточность. Н. д. - недостоверные различия по сравнению с плацебо

переносимость карведилола у 2289 больных с тяжелой ХСН (IV ФК и ФВ левого желудочка менее 25%) сут. [16]. До рандомизации состояние больных стабилизировали с помощью ингибиторов АПФ, диуретиков и сердечных гликозидов. После рандомизации к терапии добавляли либо карведилол (до 50 мг/сут.), либо плацебо. Анализ полученных данных показал, что смертность в группе больных, леченных карведилолом, составила 11,4% и была достоверно меньше, чем в контрольной группе (18,5%). Это указывает, что применение карведилола позволяет в среднем на 35% уменьшить смертность у больных с тяжелой ХСН. При лечении карведилолом достоверно снизился риск смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности (на 31%) и потребность в госпитализации в связи с ХСН (на 33%) (Табл. 8).

Снижение смертности у больных с ХСН под влиянием карведилола в общем не зависело от возраста, пола и расы больных, этиологии ХСН и ФВ левого желудочка.

Сравнение основных результатов, указанных в плацебо-контролируемых исследованиях, не позволяет определить место карведилола среди других б-адреноблокаторов в длительной терапии больных с ХСН. Определенную помощь в этом отношении может оказать анализ результатов исследований MERIT-HF [9], CIBIS-II [17] и COPERNICUS [16] по подгруппам. Разумеется, эти данные не могут считаться вполне надежными, поскольку анализ по подгруппам всегда носит ретроспективный характер.

Анализ результатов исследований MERIT-

HF, CIBIS-II и COPERNICUS по подгруппам показывает, что в некоторых случаях при ХСН применение карведилола может быть более предпочтительным, чем применение бисопролола и метопролола-CR/XL.

Во-первых, как было сказано, есть основания предполагать, что карведилол более предпочтителен, чем метопролол-CR/XL, для лечения ХСН у больных с сопутствующим сахарным диабетом. В исследовании CIBIS-II бисопролол также был менее эффективным у больных с ХСН и сахарным диабетом по сравнению с больными без сахарного диабета.

Во-вторых, по данным крупного исследования COPERNICUS, карведилол в одинаковой мере снижает смертность у мужчин и женщин [16]. Иное дело бисопролол и метопролол-CR/XL. В исследовании CIBIS-II бисопролол был относительно более эффективным у женщин, чем у мужчин [17]. Напротив, в исследовании MERIT-HF метопролол-CR/XL достоверно снижал смертность у мужчин, однако был практически неэффективен у женщин [9].

В-третьих, при ретроспективном анализе результатов Американского исследования и исследования COPERNICUS обнаружено, что карведилол в одинаковой мере улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН независимо от их расы [14, 16]. Данные об эффективности бисопролола и метопролола-CR/XL у негров с ХСН отсутствуют, поскольку в исследованиях CIBIS-II и MERIT-HF доля негров была очень небольшой. Между тем, опыт применения б-адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии свидетельствует, что они менее эффективны у негров по сравнению

с белыми больными. В исследование BEST, как было сказано, буциндолол увеличивал смертность среди негров с ХСН.

В-четвертых, по данным Американского исследования, карведилол одинаково эффективен при ХСН ишемической и неишемической этиологии. По данным более крупного исследования COPERNICUS, он несколько более эффективен у больных с ХСН неишемической этиологии. Данные литературы об эффективности бисопролола и метопролола-CR/XL в зависимости от этиологии ХСН противоречивы. Так, в исследование CIBIS бисопролол достоверно снижал смертность лишь в подгруппах больных с ХСН без инфаркта миокарда в анамнезе или больных с ДКМП [18]. Напротив, в исследование CIBIS-II бисопролол достоверно снижал смертность лишь среди больных с ХСН ишемической этиологии, но был неэффективным при ДКМП. В исследовании MERIT-HF метопролол-CR/XL (как и карведилол) был несколько более эффективным у больных с ХСН неишемической этиологии.

В-пятых, в исследовании COPERNICUS доказана эффективность и безопасность карведилола у больных с ХСН ИУФК. По данным исследований CIBIS и CIBIS-II снижение смертности под влиянием бисопролола среди больных с ХСН ИУФК было недостоверным. В исследовании MERIT-HF метопролол-CR/XL

вообще не снижал смертности у больных с ХСН ИУФК.

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что женщины составляют не менее половины всех больных с ХСН. У негров распространенность ХСН вдвое больше, чем у лиц белой расы. К тому же у негров ХСН быстрее прогрессирует, чем у белых больных, судя по большей частоте госпитализаций и более высокой смертности. Примерно у 1/3 больных ХСН не связана с ИБС. У 20-30% больных с ХСН имеет место сахарный диабет 2 типа. Среди госпитализированных больных с ХСН доля больных с ИУФК колеблется от 1/3 до 1/2 больных. Учитывая все эти данные, очевидно, что область применения карведилола при ХСН гораздо шире, чем у бисопролола и метопролола-CR/XL.

Стоимость карведилола выше, чем стоимость бисопролола и метопролола-CR/XL. Это ограничивает его доступность. В России недавно начато производство отечественного карведилола, который под торговым названием Акридилол выпускается фармацевтической компанией "АКРИХИН". Стоимость Акридилола примерно вдвое ниже, чем у дилатренда, что делает карведилол значительно более доступным для подавляющего большинства больных с ХСН, которые живут преимущественно на пенсию по инвалидности.

## Литература

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Второе издание. М., 2002: 299.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. Москва, 1996: 96.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б. А. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности. Часть третья. Кардиология. 2001; 5: 65-73.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Достижения в лечении сердечной недостаточности (по результатам многоцентровых исследований). Москва, 2000: 84.
5. Bristow M., Port J.D. b-Adrenergic blockade in chronic heart failure. - Scand. Cardiovasc. J., 1998; 32 (suppl. 47): 45-55.
6. Bristow M. b-Adrenergic blockade in chronic heart failure. - Circulation, 2000; 100: 558-60.
7. Packer M. Beta-blockade in the treatment of chronic heart failure.- Europ. Heart J., 1996; 17 (suppl. B): 21-3.
8. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al., for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) trial study group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. - Lancet, 1993; 329; 149-55.
9. 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.
10. Dunn C., Lea A., Wagstaff A. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. - Drugs, 1997; 54: 161-85.
11. Carlson W., Gilbert E. Carvedilol. - In: Messeri F (ed.) Cardiovascular drug therapy. Philadelphia, 1998: 583-99.
12. Watanabe H., Kakihana M., Ohtsuka S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of carvedilol on the prevention of nitrate tolerance in patients with chronic heart failure. - JACC, 1998; 32: 1194-200.
13. Gress T., Nieto F., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. - New Engl. J. Med., 2000; 342: 905-12.
14. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure - New Engl. J. Med., 1996; 334 (21): 1349-355.
15. Australia/New Zealand Heart Failure Research Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with chronic heart failure. - Lancet, 1997; 349: 375-80.

16. Packer M., Coats A., Fowler M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. - New Engl. J. Med., 2001; 344: 1651-858.
17. CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial. - Lancet, 1999; 353 (9146): 9-13.
18. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. - Circulation, 1994, 90: 1765-73.