

УДК: 616.12-008.64-085.22+616.12-005.4

Т.В. КОЛЕСНИК, д. мед. н., професор

/ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»/

## Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: современные позиции карведилола

### Резюме

Статья посвящена роли блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов (БАБ) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. На основании результатов многочисленных крупных клинических исследований автор показывает эффективность данной группы препаратов, способных влиять не только на симпатическую активность, снижая симптомы гиперсимпатикотонии, но и на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Положительные клинические эффекты данной группы препаратов показаны на примере представителя группы БАБ карведилола: препарат обладает  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом, оказывает антиоксидантную, противовоспалительную, антиапоптотическую активность, метаболически нейтрален, что допускает его широкое применение у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также у пациентов с метаболическим синдромом, что особенно важно при лечении лиц пожилого возраста. Препараты группы БАБ оказывают положительное воздействие на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечивая защиту органов-мишеней у больных артериальной гипертензией, пациентов с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и после перенесенного инфаркта миокарда. Выбор в пользу проверенных БАБ, знание показаний и противопоказаний к их назначению, возможность предотвращать их нежелательные эффекты расширяют врачебные возможности применения препаратов данной группы в клинической практике.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, симпатическая нервная система, гиперсимпатикотония, карведилол

Симпатическая нервная система (СНС) играет важнейшую роль в адаптации организма к условиям внешней среды и выступает в качестве одного из главных регуляторов сердечно-сосудистых функций. Свое влияние СНС опосредует через медиаторы преганглионарных (ацетилхолин) и постганглионарных (норадреналин) нейронов СНС. Катехоламины – адреналин, норадреналин и допамин – синтезируются и поступают в кровоток из мозгового слоя надпочечников.

При исследовании фармакодинамики катехоламинов R.P. Ahlquist в 1948 году описал наличие в тканях  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов – динамических белковых образований в клеточных мембранах, выполняющих роль передатчиков сигналов в клетку для запуска цепи биологических внутриклеточных процессов под воздействием эндогенных катехоламинов. Позднее были выделены два основных типа  $\beta$ -адренорецепторов:  $\beta_1$ -адренорецепторы (расположены в сердце) и  $\beta_2$ -адренорецепторы (расположены преимущественно в бронхах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, в поджелудочной железе), стимуляция которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости

миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты), снижению моторики желудочно-кишечного тракта и тонуса миометрия, повышению выброса инсулина поджелудочной железой. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов, повышению выброса ренина почками, увеличению гликогенолиза в мышцах и печени.

Существуют также  $\beta_3$ -адренорецепторы, локализованные преимущественно на мембранах адипоцитов, они принимают участие в термогенезе и липолизе.

Симпатическая активация сопровождается вазоконстрикцией периферических сосудов вследствие активации  $\alpha_1$ -адренорецепторов на гладкомышечных клетках, тогда как эффекты СНС на сердце опосредованы  $\beta_1$ -адренорецепторами. Соотношение  $\beta_1/\beta_2$ -адренорецепторов в миокарде левого желудочка у здоровых лиц составляет 80/20, в то время как у больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью – 60/40. В симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы  $\alpha_2$ -адренорецепторы играют второстепенную роль, вместе с тем, в сосудистом эндотелии  $\alpha_2$ -адренорецепторы моделируют адренергическую вазоконстрикцию [1].

Гиперактивность СНС, сопровождающаяся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением уровня

норадреналина в плазме крови, является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Постоянное повышение симпатического тонуса играет существенную роль не только в возникновении ишемии миокарда вследствие рефлекторной тахикардии и коронарной вазоконстрикции, но и в развитии артериальной гипертензии, возрастании коронарного риска, развитии инсулинорезистентности и тяжелых метаболических нарушений [2–4].

Как известно, тромбоциты имеют  $\beta_1$ -адренорецепторы, стимуляция которых может приводить к их агрегации и образованию тромба. Повышенная активность СНС также играет роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса [5]. В эксперименте показано, что адреналин и норадреналин вызывают атеросклероз даже при отсутствии повышения уровня артериального давления (АД) и общего холестерина [6].

Симпатическая нервная система взаимодействует с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и эндотелием сосудов. Ангиотензин II влияет на высвобождение и обратный захват норадреналина посредством связывания с пресинаптическими рецепторами постганглионарных волокон [7], а также стимулирует СНС, воздействуя на центральные механизмы регуляции [8]. В то же время, стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата клубочков почек приводит к повышению синтеза ренина и активации РААС, в результате чего повышается АД, а также происходит задержка натрия и воды в организме [9].

Все нейрогормональные системы, включая СНС, обладают двояким эффектом: защитным – функциональным, компенсаторным, адаптационным и разрушающим – пролиферативным, дезадаптационным, приводящим к срыву компенсации.

Непрерывная цепь взаимосвязанных между собой патологических изменений сердечно-сосудистой системы – от воздействия факторов риска ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода – обоснована в 1991 году V. Dzau и E. Braunwald в концепцию сердечно-сосудистого континуума. Сердечно-сосудистый континуум – единый механизм дезрегуляции, включающий все патофизиологические процессы, приводящие от кардиоваскулярных факторов риска к заболеванию, ремоделированию, дилатации левого желудочка, формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН), декомпенсации, или через жизненно опасные тахи- и брадиаритмии к внезапной смерти [10].

На всех этапах сердечно-сосудистого континуума от влияния факторов риска, дезрегуляции и формирования ССЗ до трагического финала лидирующие позиции признаны за активацией нейрогормональных систем – РААС и СНС. В этой связи несомненный приоритет в лечении многих ССЗ наряду с блокаторами РААС имеют лекарственные препараты, позволяющие контролировать симпатическую гиперактивацию. Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, история клинического использования которых началась с лечения стабильной стенокардии в 60-х годах XX века. Идея создания и использования блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов в качестве кардиопротекторов принадлежит англича-

нину Джеймсу Блеку, которому в 1988 году была присуждена Нобелевская премия. Нобелевский комитет счел клиническую значимость этих препаратов в кардиологии сравнимой с открытием 200 лет назад дигиталиса.

Антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов –  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) – довольно обширная по числу представителей группа препаратов, которые сегодня эффективно применяются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда и при вторичной профилактике после перенесенного инфаркта, ХСН, суправентрикулярных и желудочковых аритмиях, гипертрофической кардиомиопатии, гликозидной интоксикации, синдроме удлинённого Q–T, тетраде Фалло, митральном стенозе. Перечень показаний к использованию  $\beta$ -адреноблокаторов также включает в себя профилактику мигрени, эссенциальный тремор, абстинентный синдром (*delirium tremens*), ситуативную тревогу, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, глаукому, портальную гипертензию и желудочно-кишечное кровотечение [11]. Клиническая эффективность БАБ доказана результатами многочисленных крупных исследований, что нашло свое отражение в международных рекомендациях [12].

*Гипотензивное действие БАБ* обусловлено: уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хронотропное и инотропное действие), что суммарно приводит к снижению минутного сердечного выброса; снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме крови; перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса; центральным угнетением симпатического тонуса; блокадой постсинаптических периферических  $\beta$ -адренорецепторов в венозном сосудистом русле с уменьшением притока крови к правым отделам сердца и снижением минутного сердечного выброса; конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание; повышением уровня простагландинов в крови.

*Антиишемический эффект БАБ* объясняется снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений и силы сердечных сокращений, возникающих при блокировании  $\beta$ -адренорецепторов миокарда. Одновременно БАБ обеспечивают улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения градиента давления, определяющего коронарную перфузию во время диастолы, длительность которой увеличивается в результате урежения ритма сердечной деятельности.

*Антиаритмическое действие БАБ* основано на их способности уменьшать адренергическое влияние на сердце, что приводит: к уменьшению ЧСС (отрицательный хронотропный эффект); снижению автоматизма синусового узла, АВ-соединения и системы Гиса–Пуркинье (отрицательный батмотропный эффект); сокращению длительности потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса–Пуркинье (укорачивается интервал QT); замедлению проводимости в АВ-соединении и увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода АВ-соединения, удлинению интервала PQ (отрицательный дромотропный эффект). Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов повышают

порог возникновения фибрилляции желудочков у больных острым инфарктом миокарда и могут рассматриваться как средства профилактики фатальных аритмий в острый период инфаркта миокарда.

Основной механизм действия БАБ – конкурентный и обратимый антагонизм в отношении  $\beta$ -адренергической стимуляции различных органов, прежде всего – сердца и сосудов. Это ведет к уменьшению ЧСС и уровня АД, снижению работы сердца и его потребности в кислороде, предотвращению повреждающего действия катехоламинов и другим позитивным эффектам. Важнейшими характеристиками БАБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность действия.

Все БАБ делятся на неселективные, вызывающие конкурентную блокаду  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также  $\beta_1$ -селективные, обладающие большим сродством к  $\beta_1$ -, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Причем подобная избирательная активность у разных препаратов не одинакова. Препараты с высоким индексом избирательности (бисопролол, бетаксол, метопролол, небиволол) называют высокоселективными. Селективность является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении в больших (выше терапевтических) дозах, а у бетаксола  $\beta_1$ -селективность сохраняется даже при высоких, не применяемых на практике дозах препарата (80 мг в сутки) [12].

Высокая селективность БАБ снижает риск развития побочных эффектов и расширяет возможности их применения при некоторых сопутствующих заболеваниях и состояниях, например, при бронхоспастических заболеваниях (нет блокирования  $\beta_2$ -адренорецепторов, расположенных в основном в легких).

Некоторые БАБ (бетаксол, метопролол CR/XL) обладают большой продолжительностью действия и, соответственно, плавным изменением кривой концентрации препарата, что позволяет назначать их 1 раз в сутки.

Одной из важнейших для клинической практики характеристик БАБ является их липофильность (степень растворения в липидах) и гидрофильность (степень растворения в воде). От этих свойств зависит эффективность БАБ при различных заболеваниях, а также появление нежелательных побочных эффектов. Липофильные БАБ быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте (90%) и метаболизируются в печени (80–100%), что в ряде случаев снижает их биодоступность до 10–30% и способствует существенным индивидуальным и межиндивидуальным колебаниям суточных доз препаратов. Именно последнее обстоятельство диктует необходимость постепенного подбора эффективной дозы препарата, начиная с минимальной и увеличивая ее не чаще 1 раза в 2–3 дня. Липофильные БАБ обладают коротким временем полувыведения (1–5 часов), выводятся из организма преимущественно печенью. Гидрофильные БАБ всасываются в желудочно-кишечном тракте на 30–70% и в основном экскретируются с мочой. Эти свойства БАБ приходится учитывать при патологии печени и почек. Они характеризуются длительным периодом полувыведения (6–24 часа), не имеют эффекта первичного прохождения через печень и не взаимодействуют с другими препаратами, синтезируемыми в печени. Препараты этой группы не проникают либо слабо проникают через гематоэнцефалический барьер. При снижении клубочко-

вой фильтрации, особенно у лиц старшей возрастной группы, и при почечной недостаточности характерно удлинение времени полувыведения.

Исключение составляет бетаксол (коммерческое название генерического препарата Бетак, фирма Medochemie, Кипр). Обладая хорошей растворимостью в жирах, препарат характеризуется минимальным эффектом первичного прохождения через печень, в связи с чем его суточные дозы имеют минимальные различия как у одного и того же пациента, так и у разных больных. Кроме того, не подвергаясь существенному метаболизму ни в стенке кишечника, ни в печени, бетаксол, в отличие от остальных липофильных БАБ, обладает самым большим временем полувыведения (16–22 часа), что превышает аналогичные показатели даже некоторых гидрофильных БАБ. Выведение бетаксола из организма осуществляется с участием печени и почек. Бетаксол в 4 раза активнее, чем пропранолол и атенолол, связывается с  $\beta_1$ -адренорецепторами [13, 14]. Клиническая эффективность и безопасность бетаксола продемонстрированы во многочисленных клинических исследованиях [15].

В настоящее время выделяют три поколения препаратов с  $\beta$ -блокирующим эффектом: I поколение (пропранолол) – неселективные  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреноблокаторы; II поколение (метопролол, бисопролол, атенолол, бетаксол) – кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (обладают более благоприятной переносимостью при длительном применении и убедительной доказательной базой долгосрочного прогноза жизни при лечении АГ, ИБС и ХСН); III поколение – селективный БАБ небиволол с антиоксидантными свойствами и карведилол, обладающий низкой селективностью к  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторам, но с сочетанной блокадой  $\alpha$ -адренорецепторов (обеспечивает дополнительную вазодилатацию). Указанные свойства расширяют перспективы применения БАБ III поколения, поскольку нивелируют характерное для первых двух отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда, углеводный и липидный обмен и, в то же время, обеспечивают улучшение перфузии тканей, позитивное влияние на показатели гемостаза и уровень оксидативных процессов в организме.

Наряду с эффектами, свойственными БАБ как классу, отдельные препараты имеют особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые следует учитывать при лечении конкретных больных, особенно с сочетанной патологией [16].

Карведилол (коммерческое название генерического препарата Медокардил, фирма Medochemie, Кипр) метаболизируется в печени (глюкуронирование и сульфатация) с помощью ферментной системы цитохрома P450, с использованием семейства ферментов – CYP2D6 и CYP2C9. В начале 1990-х годов группа исследователей из Филадельфии под руководством G. Feuerstein выявила антиоксидантные свойства карведилола, характер и выраженность которых позволили говорить о существенном его отличии от других  $\beta$ -адреноблокаторов. Особенность карведилола – наличие в его молекуле карбазольной группы, которая, в отличие от всех других БАБ, определяет его уникальную способность связывать образующиеся свободные радикалы (эффект «ловушки») [17, 18].

Удалось установить и такой интересный факт: в условиях реализации антиоксидантного действия карведилола не происходит

истощения в клетке пула естественных антиоксидантов – а-токоферола (витамин Е) и глутатиона [19], что связано со снижением потребности в расходовании этих субстратов. Столь же отчетливое антиоксидантное действие карведилола позднее выявлено при экспериментальных исследованиях *in vivo*.

Наконец, экспериментальные исследования показали, что антиоксидантное действие присуще не только карведилолу, но и нескольким его метаболитам, содержащим карбазольную группу, и по выраженности угнетения процессов липопероксидации такие метаболиты карведилола, как SB 209995 и SB 211475, превосходят сам препарат в 100 раз, а витамин Е – в 1000 раз [20–22].

Интерес к использованию в клинической практике БАБ как препаратов, способных влиять не только на симпатическую активность, но и на прогноз пациентов с ССЗ, достойно выдержал испытание временем. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) конца XX столетия была доказана высокая эффективность БАБ в лечении пациентов с АГ и ИБС [23].

В списке основных антигипертензивных препаратов, применяемых при лечении АГ, БАБ по способности снижать АД не уступают другим препаратам основного ряда. По результатам ряда рандомизированных исследований, именно терапия БАБ ( $\pm$  диуретик) снижает вероятность возникновения инсульта в среднем на 40% [24].

При лечении АГ предпочтение следует отдавать пролонгированным (действующим 24 часа и предотвращающим утренние подъемы АД) и высокоселективным БАБ, таким как бисопролол, бетаксол, пролонгированный метопролол. Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 года у больных с АГ назначение БАБ имеет преимущества при сочетании АГ с ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда), нарушениями ритма сердца (тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия), сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, с глаукомой. Их можно назначать также при АГ у беременных, однако в этом случае речь идет только о селективных БАБ [25].

Учитывая особенности патогенеза АГ, а именно – участие симпатoadренальной системы в формировании гипертензии, и воздействие, которое оказывают БАБ на ее активность, следует сделать вывод, что их целесообразно применять также и на ранних стадиях АГ, в особенности, когда имеются симптомы гиперсимпатикотонии.

Наряду с кардиоселективными БАБ перспективным при лечении пациентов с АГ является карведилол, поскольку обладает вазодилатирующими свойствами и необходимым длительным гипотензивным действием. Согласно результатам мета-анализа гипотензивного действия карведилола более чем у 2,5 тыс. больных АГ, АД снижается уже после однократного приема препарата, однако максимальный гипотензивный эффект развивается через 1–2 недели [26]. В этом же исследовании приводятся данные об эффективности препарата в разных возрастных группах: достоверных различий в уровне АД на фоне 4-недельного приема карведилола в дозе 25 мг или 50 мг у лиц в возрасте моложе или старше 60 лет не установлено.

Нарушения углеводного обмена и АГ входят в число дополнительных критериев диагностики метаболического синдрома, при котором риск ССЗ и сахарного диабета очень высокий. Во всем мире наблюдается быстрый рост распространенности метаболического синдрома. Связь гипергликемии и ССЗ является положительной и непрерывной, у мужчин с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета риск ССЗ увеличивается в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз. Контроль гипергликемии улучшает прогноз этих больных, но риск сердечно-сосудистых осложнений остается достаточно высоким и требует энергичной кардиоваскулярной профилактики и терапии [27]. Длительное время применение БАБ при метаболическом синдроме было ограничено из-за их неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен. Появление III поколения БАБ изменило ситуацию, так как было показано, что эти препараты практически не имеют неблагоприятного влияния на вышеназванные метаболические показатели. Важным является тот факт, что БАБ с вазодилатирующей активностью не только не снижают чувствительность тканей к инсулину, но даже немного повышают ее [28].

Возможность карведилола снижать инсулинорезистентность – эффект, который в большой степени обусловлен  $\beta_1$ -адреноблокирующей активностью, которая повышает активность липопротеинлипазы в мышцах, что, в свою очередь, усиливает клиренс липидов и улучшает периферическую перфузию, способствуя более активному поглощению глюкозы тканями.

При сравнении 24-недельной терапии карведилолом и атенололом у больных сахарным диабетом 2-го типа и АГ было показано более выраженное положительное влияние терапии карведилолом на чувствительность к инсулину, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и перекисное окисление липидов, а также снижение уровня гликемии натощак и инсулина в отличие от атенолола [29].

Как известно, дислипидемия является одним из четырех основных факторов риска развития ССЗ. Особенно неблагоприятно ее сочетание с АГ. Однако прием некоторых БАБ также может приводить к нежелательным изменениям уровня липидов крови [30].

Во многоцентровом слепом рандомизированном исследовании изучено 6-месячное влияние карведилола (25–50 мг в сутки) на профиль липидов у больных мягкой и умеренной АГ и дислипидемией, показана положительная динамика со стороны липидного профиля крови [31].

Наиболее крупным клиническим испытанием, в котором проводилось сравнение влияния БАБ на метаболические параметры у больных сахарным диабетом (СД), явилось исследование GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [32]. Целью этого испытания было изучение влияния метопролола тартрата и карведилола на контроль гликемии при лечении АГ у больных СД 2-го типа. В исследование были включены 1235 пациентов, 737 из которых получали метопролол в дозе 50–200 мг два раза в сутки, а 498 – карведилол в дозе 6,25–25 мг два раза в сутки в течение 35 недель. До включения пациентов в исследование антидиабетическая терапия была стабильной в течение 3 месяцев, а гипотензивная (с обязательным использованием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II) – в течение 1 месяца. После

5 месяцев наблюдения в группе карведилола средние значения гликозилированного гемоглобина не изменились, а в группе метопролола – увеличились на 0,15% ( $p < 0,001$ ). Чувствительность к инсулину (определяемая по индексу HOMA-IR) улучшилась на фоне приема карведилола (индекс снизился на 9,1%,  $p < 0,004$ ), но не метопролола (-2,0%,  $p = 0,48$ ). Карведилол оказывал выраженное нефропротекторное действие: риск развития микроальбуминурии при приеме карведилола был значительно ниже, чем в группе метопролола (6,4% и 10,3% соответственно).

Исследователями GEMINI был проведен также анализ липидных показателей и изменения массы тела пациентов. При оценке влияния карведилола и метопролола на показатели липидного обмена оказалось, что в конце этого исследования в группе карведилола уровни общего холестерина, триглицеридов и холестерина не-ЛПВП были достоверно ниже, чем у пациентов, получавших метопролол. При анализе влияния этих  $\beta$ -адреноблокаторов на массу тела пациентов было установлено, что терапия метопрололом ассоциировалась с достоверным увеличением массы тела, тогда как в группе карведилола значимого изменения веса пациентов не отмечено [32].

Карведилол обладает также дополнительными антиоксидантными и антипролиферативными свойствами [33, 34], что важно учитывать в плане воздействия на факторы риска ССЗ и обеспечения защиты органов-мишеней у больных АГ.

Таким образом, метаболическая нейтральность препарата допускает его широкое применение у пациентов с АГ и сахарным диабетом, а также у пациентов с метаболическим синдромом, что особенно важно при лечении лиц пожилого возраста [35].

При выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать возможные неблагоприятные воздействия медикаментозного препарата на функциональное состояние почек. Применение БАБ в большинстве случаев может быть сопряжено с уменьшением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Наличие у карведилола  $\beta$ -адреноблокирующего эффекта и обеспечение вазодилатации, как было показано, положительно влияет на функцию почек [36, 37].

В последние годы продемонстрировано важное прогностическое значение центрального аортального давления в повышении риска кардиоваскулярных осложнений. Так, увеличение центрального пульсового АД на 10 мм рт.ст. приводит к достоверному повышению риска осложнений на 23%, в то время как увеличение пульсового АД на плечевой артерии на те же 10 мм рт.ст. достоверно ассоциируется с увеличением осложнений на 12% [38].

В исследовании COMET карведилол способствовал снижению центрального АД в среднем на 8,82 мм рт.ст., в то время как метопролола тартрат обуславливал его увеличение на 15,37 мм рт.ст. у больных с сердечной недостаточностью [39]. При изучении атенолола, небиволола или карведилола и блокаторов рецепторов ангиотензина II было установлено положительное влияние сартанов и БАБ с вазодилатирующими свойствами, но не атенолола, на индекс прироста и центральное АД [40, 41].

Альфа-блокирующее и антиоксидантное действие карведилола, обеспечивающее периферическую и коронарную вазодилатацию, способствует влиянию препарата на параметры центральной и периферической гемодинамики, доказано поло-

жительное влияние препарата на фракцию выброса и ударный объем левого желудочка, что особенно важно при лечении больных АГ с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью [42].

Таким образом, карведилол сочетает в себе  $\beta$ -блокирующие и сосудорасширяющие свойства, что обеспечивает его эффективность в лечении АГ.

Необходимо отметить, что антиишемическая активность БАБ соизмерима с активностью антагонистов кальция и нитратов, но, в отличие от этих групп, БАБ не только улучшают качество, но и увеличивают продолжительность жизни пациентов с ИБС. Согласно результатам мета-анализа 27 многоцентровых исследований, в которых приняло участие более 27 тысяч человек, селективные БАБ без внутренней симпатомиметической активности у больных с острым коронарным синдромом в анамнезе снижают риск развития повторного инфаркта миокарда и смертность от инфаркта на 20% [43].

Благоприятное воздействие на течение ИБС и прогноз заболевания наряду с кардиоселективными БАБ оказывает и неселективный  $\beta$ -адреноблокатор карведилол. Высокая антиангинальная эффективность карведилола объясняется наличием дополнительной  $\alpha_1$ -блокирующей активности, способствующей дилатации коронарных сосудов и коллатералей постстенотической области, и, соответственно, улучшению перфузии миокарда. Карведилол оказывается более эффективным в лечении ишемии миокарда в связи со способностью ингибирования повреждающего действия свободных радикалов на липиды мембран субклеточных структур кардиомиоцитов [44].

Уникальные фармакологические свойства обеспечивают карведилолу превосходство в улучшении перфузии миокарда и сохранении систолической функции у больных ИБС по сравнению с традиционными  $\beta_1$ -селективными БАБ [45].

Согласно результатам клинических исследований у больных хронической стабильной стенокардией карведилол снижает частоту сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке, а также увеличивает фракцию выброса в покое. В отличие от других БАБ, карведилол, не обладающий кардиодепрессивным действием, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов с острым инфарктом миокарда (CHAPS) [46]. Это было первое рандомизированное исследование, в котором сравнивали карведилол с плацебо у 151 больного после острого инфаркта миокарда. Лечение начинали в течение 24 часов с момента появления боли в грудной клетке, а дозу препарата увеличивали до 25 мг два раза в сутки. Основными конечными точками исследования были функция левого желудочка и безопасность препарата. Больных наблюдали в течение 6 месяцев с момента начала заболевания. Согласно полученным данным частота развития серьезных кардиальных событий уменьшилась на 49%. Полученные в ходе исследования CHAPS эхокардиографические данные 49 пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<45%) показали, что карведилол оказывает выраженное положительное влияние на восстановление функции левого желудочка после острого инфаркта миокарда как через 7 дней, так и через 3 месяца. При лечении карведилолом масса левого желудочка достоверно уменьшалась, в то время как у пациентов,

принимавших плацебо, она увеличивалась ( $p=0,02$ ). Толщина стенки левого желудочка также значительно уменьшилась ( $p=0,01$ ). Карведилол способствовал сохранению геометрии левого желудочка, предупреждая изменение индекса сферичности, эхографического индекса глобального ремоделирования и размера левого желудочка. Следует подчеркнуть, что эти результаты были получены при монотерапии карведилолом. Кроме того, исследования с талием-201 в этой же группе пациентов показали, что только карведилол значимо снижает частоту событий при наличии признаков обратимой ишемии. Собранные в ходе вышеописанных исследований данные убедительно доказывают наличие явных преимуществ карведилола перед традиционными  $\beta$ -адреноблокаторами, что обусловлено его фармакологическими свойствами.

Хорошая переносимость и антиремоделирующий эффект карведилола указывают на то, что данный препарат способен снизить риск смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Крупномасштабное исследование CARvedilol Post InfaRct Survival COntrol in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) было посвящено изучению влияния карведилола на выживаемость при дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда. Исследование CAPRICORN впервые продемонстрировало, что карведилол в комбинации с ингибиторами АПФ может снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту повторных несмертельных инфарктов в этой группе пациентов [47].

Новые доказательства того, что карведилол является, по меньшей мере, столь же, если не более эффективным в отношении обратного развития ремоделирования миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС, подтверждают необходимость более раннего назначения карведилола при ишемии миокарда. Кроме того, следует отметить и действие препарата на «спящий» (гибернирующий) миокард [48].

Особого внимания заслуживает использование БАБ при ХСН, поскольку за всю историю их применения в лечении ХСН БАБ прошли путь от полного отрицания до признания необходимости широкого использования.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов назначение БАБ целесообразно всем пациентам со стабильной ХСН легкого, среднего или тяжелого течения (II–IV ФК) в качестве стандартного лечения вместе с ИАПФ и диуретиками при отсутствии противопоказаний. Однако реальная практика далека от идеала – только около 1/3 больных с ХСН получают БАБ, тогда как ИАПФ назначают 2/3 больных [49].

Начало терапии БАБ при ХСН – наиболее ответственный и сложный момент. При этом основными условиями безопасности их применения являются: стабильное состояние больного (отсутствие симптомов декомпенсации и тяжелой сердечной недостаточности), использование БАБ в минимальной начальной дозе и постепенное ее титрование с периодичностью 1 раз в 2 недели в течение от 1 до 1,5 месяцев. При этом не рекомендуется их сочетанное применение с верапамилом, дилтиаземом, антиаритмическими и противовоспалительными нестероидными средствами [50].

Обоснованием к применению БАБ при ХСН является хроническая гиперактивация симпатoadрeналовой системы, которая

поначалу носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный гемодинамический эффект за счет увеличения ЧСС, сократимости миокарда и сердечного выброса. В дальнейшем в условиях длительной гиперактивации СНС этот процесс приобретает неуправляемый характер, так как положительные эффекты нивелируются и начинают преобладать процессы, ведущие к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН [51, 52].

Предупреждая эффекты  $\beta$ -адренергической стимуляции, БАБ препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действие, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [52, 53].

Многочисленные РКИ с использованием БАБ доказали их клиническую эффективность и способность снижать риск смерти у больных ХСН (US Carvedilol HF, MOCHA, COPERNICUS, CAPRICORN, CIBIS II, CIBIS III, MERIT HF, SENIORS), которые продемонстрировали, что добавление БАБ к стандартной терапии приводит к значительному (более 30%) снижению риска смерти от всех причин и от ССЗ, что даже превосходит эффект ингибиторов АПФ [54].

Снижение риска смерти от прогрессирования ХСН по данным вышеперечисленных исследований составило от 31% (COPERNICUS) до 49% (MERIT HF) [55–58].

Обнадеживающие результаты были получены и у наиболее тяжелых больных. В исследовании COPERNICUS, в котором принимали участие более 2 тысяч больных ХСН III–IV ФК NYHA и с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 25\%$  (с симптомами ХСН в покое и при минимальной физической нагрузке), назначение карведилола снижало общий риск смерти на 35%, а риск внезапной смерти – на 67%, причем расхождение кривых смертности происходило уже через 3–4 месяца от начала терапии [59].

Карведилол гораздо эффективнее других БАБ замедляет апоптоз кардиомиоцитов, что вызвано прямым антиоксидантным действием, не связанным с адреноблокирующими механизмами. Доказано, что карведилол устраняет избыток свободных радикалов, уменьшая выраженность оксидативного стресса. Кроме того, карведилол тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также улучшает функцию эндотелия, что играет важную роль в предотвращении прогрессирующей перестройки сосудов, которая усиливает гемодинамические нарушения при ХСН [60–63].

Эти обстоятельства свидетельствуют в пользу применения карведилола у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП), поскольку наличие ФП утяжеляет течение ХСН и наоборот. Известно, что, как правило, у пациентов с ХСН встречается постоянная форма ФП, а БАБ являются препаратами выбора для контроля темпа сокращений желудочков при тахисистолической форме постоянной ФП [64–66].

В ходе предварительных исследований эффективности карведилола, проведенных в США, Австралии и Новой Зеландии с участием около 800 больных с легкой и умеренной ХСН, установлено, что данный препарат в значительной степени улучшает функциональное состояние больных, снижает риск общей смертности, а также частоту госпитализации [67, 68].

В одном коротком сравнительном исследовании изучалась эффективность бисопролола (в средней дозе 5,7 мг в сутки) и карведилола (32,6 мг в сутки) у больных пожилого возраста с ХСН после перенесенного инфаркта миокарда [69]. В обеих группах достоверно увеличилась переносимость физической нагрузки и фракция выброса левого желудочка, уменьшилась частота приступов стенокардии и функциональный класс ХСН, улучшилось качество жизни.

Кроме того, в клинических испытаниях у больных с сердечной недостаточностью доказано антиоксидантное, противовоспалительное, антипролиферативное и антиапоптотическое действие карведилола, что также обуславливает его значительные преимущества при лечении данного контингента больных не только среди препаратов своей, но и других групп [70].

Таким образом, карведилол, обладая  $\beta$ - и  $\alpha$ -адрено-блокирующим эффектом с антиоксидантной, противовоспалительной, антиапоптотической активностью, стоит в ряду наиболее эффективных препаратов из класса БАБ, применяемых в настоящее время при лечении ССЗ. Выбор в пользу проверенных БАБ, знание показаний и противопоказаний к их назначению, возможность управлять их нежелательными эффектами и объяснение большим важности их регулярного (долгосрочного) приема расширяют врачебные возможности применения БАБ в клинической практике.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

- Wenzel R.R., Bruck H., Sch Kfers R.F. et al. // *Kidney Blood Press Res.* – 1998. – Vol. 21. – P. 336–398.
- Neri Sernerri G.G., Boddì M., Arata L. et al. // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1928–1937.
- Julius S., Gudbrandsson T. // *J. Cardiovas. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 8. – P. 40–48.
- Bonora E., Kiechl S., Oberhollenzer F. et al. // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43. – P. 156–164.
- Kaplan J.R., Petterson K., Manuk S.B., Olsson G. // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 123–132.
- Pauletto P., Scannapieco G., Pessina A.C. // *Hypertension.* – 1991. – Vol. 17 (Suppl. III). – P. 75–81.
- Hilgers K.F., Veelken R., Rupprecht G. et al. // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 322–328.
- Kannan H., Nakamura T., Jin X.J. et al. // *J. Auton Nerv. Syst.* – 1991. – Vol. 34. – P. 201–210.
- Weber F., Blodde O.E., Anlauf M., Bock K.O. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1983. – Vol. 5. – P. 225–238.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
- Hollenberg N.K. The Role of  $\beta$ -Blockers as a Cornerstone of Cardiovascular Therapy // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18, №12, Part 2. – P. 165S–168S.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1341–1362.
- Morselli P.L., Kilborn J.R., Cavero T. et al. Betaxolol and b-adrenoreceptor antagonists. – Raven Press, 1983.
- Focus on Betaxolol // *Drugs.* – 1986. – Vol. 31. – P. 6–8.
- Messerli F. Left ventricular hypertrophy as a coronary risk factor // *Eur. Heart J.* – 1992. – Suppl. 1. – P. 28–31.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Бета-адреноблокаторы: более 50 лет в научной и клинической практике // *PMЖ.* – 2009. – Т. 17, №8. – С. 1081–1085.
- Weglicki W.D. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol // *Beringer Mannheim GmbH Ed.* – 1994. – 31 p.
- Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // *Drugs Today.* – 1995. – Vol. 31, Suppl F. – P. 1–23.
- Yue T.L., Mc Kenna P.J., Ruffolo R.R. et al. Carvedilol, a new  $\beta$ -adrenoreceptor antagonist and vasodilator antihypertensive drug, inhibits superoxide release from human neutrophils // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 214. – P. 277–280.
- Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // *Drugs Today.* – 1995. – Vol. 31, Suppl F. – P. 1–23.
- Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G. et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoreceptor antagonist, is antioxidant and free radical scavenger // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – Vol. 263. – P. 92–98.
- Yue T.L., Mc Kenna P.J., Lysko P.G. Carvedilol, a new antihypertensive, prevents oxidation of human low density lipoprotein by macrophages and copper // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 97. – P. 209–216.
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2004. – №3. – С. 94–99.
- Yusuf S., Wittes O.B., Friedman I. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260. – P. 2088–2093.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2003.
- Steinen U. The once-daily dose regimen of carvedilol: a meta-analysis approach // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – S128–S133.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, №1. – P. 88–136.
- Jacob S. et al. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? // *Am. J. Hypertens.* – 1998.
- Giugliano D. et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126. – P. 955–959.
- Kannel W.B. et al. Initial drug therapy for hypertensive patients with dyslipidaemia // *Am. Heart J.* – Vol. 188. – P. 1012–1021.
- Hauf-Zahariou U. et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentration in patients with mild to moderate essential hypertension and dislipidaemia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 45. – P. 95–100.
- Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, №18. – P. 2227–2236.
- Yue T.L. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant // *Eur. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 251. – P. 237–243.
- Ohlsten E.H. et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 6189–6193.
- Poole-Wilson P.A. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362 (9377). – P. 7–13.
- Agrawal B. et al. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – Vol. 10. – P. 551–555.
- Marchi F. et al. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol // *Adv. Ther.* – 1995. – Vol. 12. – P. 212–221.
- Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1730–1734.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F., for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 7–13.
- Polynia J., Barbosa L., Silva J., Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with [beta]-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers // *Blood Pressure Monitoring.* – 2010. – Vol. 15. – P. 235–239.
- Niren K. Shah, Steven M. Smith, Wilmer W. Carvedilol Reduces Aortic Wave Reflection and Improves Left Ventricular/Vascular Coupling: A Comparison With Atenolol (CENTRAL Study) // *The Journal of Clinical Hypertension.* – 2011. – Vol. 13. – P. 917–924.
- Sponer G. Vasodilatory action of carvedilol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. S5–S11.
- Devereaux P.J., Scott Beattie W., Choi P.T.L., Badner N.H., Guyatt G.H., Villar J.C. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative  $\beta$ -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 313–321.
- Feuerstein R., Yue T.L. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxy gen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity // *Pharmacology.* – 1994. – Vol. 48. – P. 385–391.

45. Das Gupta P., Broadhurst P., Raftery E.B. et al. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – P. 1118–1123.
46. Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 7. – P. J15–J21.
47. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1385–1390.
48. Khattar R.S., Senior R., Soman P. et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 142. – P. 704–713.
49. Komajda M., Lapuerta P., Hermans N. et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26 (16). – P. 1653–1659.
50. Арутюнов Г.П., Рылова А.К.  $\beta$ -блокаторы в клинической практике // *Серд. недостат.* – 2001. – №2 (2). – С. 92–94.
51. Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции // *Сердечная недостаточность.* – 2003. – №4 (2). – С. 105–106.
52. Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности: какой тип бета-адренергической блокады предпочтительнее? // *Cons. Med.* – 2001. – №3 (2). – С. 79–82.
53. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1341–1362.
54. Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарыкина Е.В. и др. Ингибиторы нейромодуляторных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Cons. Med.* – 2005. – №7 (11). – С. 929–935.
55. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B., for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure // *NEJM.* – 2001. – Vol. 344 (22). – P. 1651–1658.
56. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357 (9266). – P. 1385–1390.
57. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353 (9146). – P. 9–13.
58. MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353 (9169). – P. 2001–2007.
59. Patrianakos A.P., Parthenakis F.I., Mavrakis H.E. et al. Effects of Nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. A randomized placebo-controlled study // *Hell J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 199–207.
60. Sponer G., Strein K., Bartsch W. et al. Vasodilatory action of carvedilol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – S5–S11.
61. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G. et al. Carvedilol, a new vasodilator and  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – Vol. 263 (1). – P. 92–98.
62. Endo A. Comparison between ischemic and non-ischemic heart disease in carvedilol therapy for chronic heart failure. Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
63. Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 140 (5). – P. 753–759.
64. Сычов О.С. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий // *Therapia.* – 2007. – Vol. 2. – P. 5–12.
65. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (23). – P. 1834–1840.
66. Nieuwlaar R., Capucci A., Camm A.J. et al.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26 (22). – P. 2422–2434.
67. Colucci W.S., Packer M., Bristow M.R. et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 (11). – P. 2800–2806.
68. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153 (1). – P. 82.e1–11.
69. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Шилина Н.Н. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью при длительном лечении карведилолом и бисопрололом // *Рац. Фармакотер. Кардиол.* – 2005. – №3. – С. 11–16.
70. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1349.
71. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 375–380.

## Резюме

### Блокатори $\beta$ -адренорецепторів у лікуванні серцево-судинних захворювань: сучасні позиції карведилолу

T.V. Kolesnyk

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Стаття присвячена ролі блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів (БАБ) у лікуванні серцево-судинних захворювань. На основі результатів численних великих клінічних досліджень автор демонструє ефективність даної групи препаратів, що можуть впливати не тільки на симпатичну активність, зумовлюючи зниження симптомів гіперсимпатикотонії, а й на прогноз пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Позитивні клінічні ефекти даної групи препаратів показані на прикладі представника групи БАБ карведилолу: препарат чинить  $\beta$ - і  $\alpha$ -адреноблокуючий ефект і має антиоксидантну, протизапальну, антиапоптичну активність, є метаболічно нейтральним, що дозволяє його призначати пацієнтам з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом, а також пацієнтам з метаболічним синдромом, що особливо важливо при лікуванні осіб похилого віку. Препарати групи БАБ виявляють позитивну дію на фактори ризику серцево-судинних захворювань і забезпечують захист органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію, пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, фібрилляцією передсердь і після перенесеного інфаркту міокарда. Вибір на користь перевірених БАБ, знання показань і протипоказань до їх призначення, можливість попереджати їх негативні ефекти розширюють лікарські можливості застосування БАБ у клінічній практиці.

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, симпатична нервова система, гіперсимпатикотонія, карведилол

Стаття надійшла в редакцію: 11.02.2016

Стаття пройшла рецензування: 07.03.2016

Стаття прийнята до друку: 18.03.2016

## Summary

### Beta-blockers in treatment of cardiovascular diseases: current position of carvedilol

T.V. Kolesnyk

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine»

The article is devoted to the role of beta-blockers in treatment of cardiovascular diseases. Based on the results of numerous large clinical trials, the author demonstrates the effectiveness of this group of drugs that can affect not only sympathetic activity, which results into reduction of hypersympathicotonia symptoms, but also the prognosis of patients with cardiovascular diseases. Positive clinical effects of drugs of this group are shown on the example of beta-blocking agent carvedilol: it exerts  $\beta$ - and  $\alpha$ -blocking effects and has antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic activity, is metabolically neutral, therefore it can be administered to patients with hypertension and diabetes, as well as patients with metabolic syndrome, which is of paramount importance in treatment of the elderly. Beta-blocking agents have positive effect on CVD risk factors and provide protection of target organs in hypertensive patients, patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and after myocardial infarction. The choice of beta-blocking agents, the knowledge of indications and contraindications to their administration, the opportunity to prevent the negative effects of these drugs expand medical potential for use of beta-blocking agents in clinical practice.

**Key words:** cardiovascular diseases, beta-blockers, sympathetic nervous system, hypersympathicotonia, carvedilol

Received: 11.02.2016

Reviewed: 07.03.2016

Published: 18.03.2016