

Применение бета-блокаторов разных подгрупп при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии

А.Б. Наргизян

НИИ кардиологии им. акад. Л.А. Оганесяна МЗ РА

375044 Ереван, ул. П.Севака, 5

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, систолическая функция, диастолическая функция, ремоделирование, выживаемость, бета-блокаторы, карведилол, атенолол, пропранолол

Длительная активация симпато-адреналовой системы приводит к прогрессированию сердечной недостаточности, и степень этой активации коррелирует с тяжестью гемодинамических нарушений и сниженной выживаемостью больных [12]. Именно в плане воздействия на активность этой системы возрос интерес к применению бета-блокаторов при хронической сердечной недостаточности (ХСН), при которой эти препараты длительное время считались противопоказанными [2,6,35]. Включение бета-блокаторов в комплекс терапии ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приводило к уменьшению симптомов сердечной недостаточности и улучшению функции ЛЖ [27,34], оптимизации использования энергии миокардом [20] и регрессу ремоделирования сердца [23]. В крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях бета-блокаторы метопролол, бисопролол и карведилол, добавленные к стандартной терапии ХСН ингибиторами АПФ, диуретиками и дигиталисом, достоверно снижали смертность, в том числе сердечную, внезапную и от прогрессирования сердечной недостаточности [11,32,36]. Вместе с тем исследований по сравнительной оценке эффективности бета-блокаторов разных поколений у больных с ХСН крайне мало.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка длительного влияния бета-блокаторов первого, второго и третьего поколений на систолическую и диастолическую функции и параметры ремоделирования ЛЖ, а также на выживаемость больных с ХСН ишемической этиологии.

Материал и методы

Обследовано 116 больных с ИБС и ХСН II и III функционального классов по классификации NYHA, которые были клинически стабильны на фоне лечения ингибиторами АПФ, диуретиками и (у части больных) сердечными гликозидами. На основе рандомизированных открытых неконтролируемых протоколов больные в зависимости от назначаемого бета-блокатора были распределены в три группы. Неселективный бета-блокатор третьего поколения карведилол (К), имеющий также свойства периферического вазодилатора и обладающий умеренным антагонизмом к альфа-рецепторам, был назначен 41 больному (возраст $59,8 \pm 2,1$ года, П/П ФК – 14/27 больных, ФВ ЛЖ $31,9 \pm 1,9\%$) – группа К; кардиоселективный препарат второго поколения без дополнительных свойств атенолол (А) получили 39 больных (возраст $62,1 \pm 1,9$ года, П/П ФК – 17/22, ФВ ЛЖ $32,3 \pm 1,8\%$) – группа А, а 36 больным (возраст $61,7 \pm 1,4$ года, П/П ФК – 15/21, ФВ ЛЖ $30,4 \pm 1,5\%$) назначался неселективный бета-блокатор первого поколения без дополнительных свойств пропранолол (П) группа П. Титрация дозы К проводилась с начальной 3,125 мг два раза в сутки с удвоением каждые две недели до дозы 25 мг два раза в день, А назначался в начальной дозе 12,5 мг в сутки и затем доза удваивалась каждые две недели до 50 мг в сутки, а П назначался в начальной дозе 40 мг в сутки, разделенной на четыре приема, с последующим увеличением еженедельно на 20 мг до максимальной дозы 120 мг или оптимального снижения ЧСС.

Всем больным при поступлении в стационар проводилось клиническое обследование, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки. Клини-

ческий статус больных с ХСН оценивался с помощью шкалы симптомов сердечной недостаточности (ШССН) [25]. Оценка сократительной и насосной функции сердца осуществлялась методом ЭхоКГ с определением конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ, фракционного укорочения (ФУ). Вычислялись масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [13], относительная толщина стенок (ОТС), индекс сферичности (ИС) ЛЖ, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Методом доплер-ЭхоКГ в импульсно-волновом режиме определялись следующие параметры диастолической функции: максимальная скорость раннего кровенаполнения (V_e), максимальная скорость наполнения в систолу предсердий (V_a), их соотношение (V_e/V_a), время замедления (ВЗ), время изоволюмического расслабления (ВИР). Толерантность к нагрузкам определялась с использованием субмаксимального нагрузочного теста – пробы с 6- минутной ходьбой (6МТХ). ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ обследование, оценка ШССН и 6МТХ выполнялись при поступлении больных в стационар и при выписке, а также через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У 9 (7,8%) из 116 больных, несмотря на тщательную титрацию дозировок, имело место усугубление симптомов сердечной недостаточности, потребовавшее отмены бета-блокаторов, в том числе у 2 больных (4,9%) в группе К, у 3 больных (7,7%) в группе А и у 4 больных (11,1%) в группе П. В связи с обострением ХСН по крайней мере один раз повторно были госпитализированы 10 больных (8,6%), в том числе 3 больных (7,3%), получавших К, 4 больных (10,3%), получавших А, и 3 больных (8,3%), которые получали П. В течение года наблюдения умерли 16 из 116 больных (13,8%), в том числе 5 больных (12,2%) в группе К, 6 (15,4%) – в группе А и 5 больных (13,9%) в группе П. В 10 случаях (62,5%) имела место внезапная смерть, и в 6 случаях смертельный исход был обусловлен прогрессированием сердечной недостаточности. Все эти больные считались выбывшими из исследования, и, таким образом, протокол исследования завершил 31 больной (75,6%) в группе К, 26 (66,7%) – в группе А и 24 больных (66,7%) в группе П.

В табл. представлена динамика процентных изменений параметров систолической и диастолической функций и толерантности к нагрузкам в течение одного года наблюдения по сравнению с исходными данными в группах больных, получавших разные бе-

та-блокаторы. Как видно из данных таблицы, отрицательное хронотропное действие К и П проявлялось уже через 3 месяца терапии и было более выраженным под действием П, тогда как уменьшение ЧСС под влиянием А к этому периоду было недостоверным. Через 6 месяцев терапии все три препарата достоверно уменьшали ЧСС по сравнению с исходным уровнем, и этот эффект сохранялся и через 12 месяцев лечения. Во все периоды наблюдения отрицательное хронотропное действие П было сравнительно более выраженным. При медленном титровании дозировок бета-блокаторов ни в одной из групп не наблюдалось отрицательной динамики ФВ ЛЖ. Уже через три месяца терапии имело место достоверное повышение ФВ ЛЖ при лечении К и А, и даже в группе П имела недостоверная тенденция некоторого повышения этого показателя. Через 6 месяцев терапии все три препарата приводили к достоверному повышению ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем, а максимальный эффект достигался через 12 месяцев лечения, при этом более выраженное улучшение показателя имело место в группе К.

В группе К достоверное уменьшение КСО имело место через 3 месяца, а КДО – через 6 месяцев лечения. В группах А и П достоверное уменьшение КСО ЛЖ по сравнению с исходным наблюдалось через 6 месяцев терапии, а достоверное уменьшение КДО – только через 12 месяцев лечения. Во всех случаях степень эффективности К была большей. Аналогичная картина наблюдалась в динамике ФУ. Вместе с тем, только К через 12 месяцев терапии достоверно уменьшал ОПСС, тогда как в группе П имела недостоверная тенденция незначительного повышения этого параметра по сравнению с исходным уровнем. Улучшение функции диастолического расслабления и показателя структуры диастолы во всех трех группах было статистически достоверным только через 12 месяцев лечения, при этом уровень снижения соотношения V_e/V_a был примерно одинаков для всех препаратов, несколько более выражено было изменение ВИР и ВЗ при лечении К. Улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ привело к достоверному увеличению дистанции, проходимой при 6МТХ уже через 3 месяца применения К и А, а через 6 месяцев лечения во всех трех группах отмечено достоверное повышение толерантности к нагрузкам, нараставшее к 12-му месяцу лечения. В группе К через 3 месяца терапии также имело место достоверное улучшение симптоматики сердечной недостаточности по ШССН. В группах А и П достоверное улучшение выявлялось только через 6 месяцев лечения. Наиболее выраженные по сравнению с исходными изменения наблюдались через 12 месяцев терапии, при этом в большей степени в группе К.

Анализ влияния бета-блокаторов на параметры ремоделирования ЛЖ показал, что уже через 6 меся-

цев лечения К наблюдалось достоверное уменьшение ММЛЖ на 7,9% ($P<0,05$) и повышение ОТС на 7,1% ($P<0,02$), а также тенденция к увеличению ИС на 8,3%. Аналогичная тенденция наблюдалась и под влиянием А и П, однако к 6-му месяцу наблюдения изменения не были статистически достоверны. Через 12 месяцев имело место нарастание благотворных изменений показателей ремоделирования ЛЖ под влиянием бета-блокаторов с уменьшением ММЛЖ уже на 9,8% ($P<0,005$) под влиянием К и достоверным уменьшением этого параметра под влиянием П (на 8,3%, $P<0,02$) и А (на 7,7%, $P<0,05$). Несмотря на тенденцию к увеличению ИС при лечении всеми тремя

бета-блокаторами, достоверное отличие от исходных уровней наблюдалось только через 12 месяцев терапии, в том числе на 12% ($P<0,02$) под воздействием К, на 10,1% ($P<0,05$) под воздействием П и на 8,2% ($P<0,05$) под воздействием А. Аналогичным образом изменялся показатель ОТС при лечении А и П с достоверным изменением только через 12 месяцев терапии (соответственно на 7%, $P<0,05$ и на 7,9%, $P<0,05$), тогда как под воздействием К уже через 6 месяцев наблюдалось достоверное увеличение ОТС на 7,1% ($P<0,02$), а к 12-му месяцу этот показатель был выше исходного на 9% ($P<0,02$).

Анализ летальности показал, что в группе К от-

Таблица

Процентные изменения параметров систолической и диастолической функций ЛЖ и толерантности к нагрузке по сравнению с исходными под влиянием различных бета-блокаторов

Показатели	Продолжительность лечения								
	3 месяца			6 месяцев			12 месяцев		
	К	А	П	К	А	П	К	А	П
ЧСС	-19,9**	-14,5	-26 †	-21,8**	-17,9*	-27,6 †	-24,3†	-19,8*	-32 †
КДО	-10,3	-9,0	-4,8	-15,5*	-13,7	-9,2	-17,8*	-15,2*	-11*
КСО	-19,3*	-15,9	-6,9	-25,4**	-21,5*	-15*	-28,7 †	-22,9**	-17*
ФВ ЛЖ	+23,2**	+19,2*	+6,2	+24,4**	+22*	+14,8*	+28,8**	+23,2*	+16*
ФУ	+24**	+20,5	+5,3	+25,9**	+23,6*	+16,6	+29,7**	+24,8*	+22,5*
ОПСС	-9,4	-3,1	+3,5	-12,8	-6,5	+4,7	-13,9*	-8,2	+5,1
Ve	-4,0	-8,6	-5,7	-5,8	-8,6	-7,6	-6,7	-11,6	-9,1
Va	+22	+17,1	+17	+22,6	+19,2	+24,1	+34,2*	+27,5*	+28,8*
Ve/Va	-22,7	-26,1	-21,7	-22,7	-26,1	-26,1	-31,8*	-28,3*	-30,4*
ВИР	+11	+7,3	+5,0	+12,1	+9,7	+6,5	+16,8*	+13,6*	+12,3*
ВЗ	+16,6	+13,4	+9,8	+19	+18,4	+13,6	+33,8*	+22,4*	+20*
ДбМТХ	+18,3*	+14,4*	+7,4	+24,4**	+23,7**	+17,8*	+36,2**	+30,5**	+24,9**
ШССН	-18,9*	-11,3	-11,1	-27,0*	-22,5*	-23,6*	-35,1**	-31**	-29,2**

Примечание: К–карведилол, А–атенолол, П–пропранолол. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, † $P<0,001$ по сравнению с исходными показателями.

носительный риск смерти был достоверно на 20,8% ($P<0,05$) ниже, чем в группе А, и недостоверно ниже только на 12,2% ($P>0,1$), чем в группе П. Аналогичная динамика отмечена и по влиянию препаратов на госпитализацию больных. И в этом случае относительная частота госпитализации в группе К была достоверно ниже на 29,1% ($P<0,05$), чем в группе А, и недостоверно только на 12% ($P>0,1$) ниже, чем в группе больных, получавших П. Таким образом, по влиянию на летальность и частоту госпитализации больных с ХСН К и П статистически достоверно не отличались.

В целом можно констатировать, что изменения параметров систолической и диастолической функций ЛЖ под влиянием изученных бета-блокаторов носили в основном однонаправленный характер и были более выражены при применении К.

Эффективность бета-блокаторов при сердечной недостаточности может быть связана с различными механизмами, в том числе с защитой миокарда от прямого токсического действия катехоламинов, улучшением клеточного метаболизма вследствие предотвращения гипертрофии миокарда, антиоксидантным свойством [19,29]. Известна способность бета-блокаторов уменьшать потребность миокарда в кислороде и улучшать коронарную перфузию вследствие протекции диастолы [3]. Снижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения и удлинение активной релаксации наблюдалось после внутривенного введения бета-блокаторов или на фоне длительной терапии [7,22].

Гетерогенность симпатической иннервации и активация симпато-адреналовой системы при ХСН обуславливает аномальные электрофизиологические свойства кардиомиоцитов, в частности аномальный автоматизм и сниженный порог фибрилляции желудочков, вызванные катехоламинами [37]. Бета-блокаторы уменьшают гетерогенную иннервацию симпато-адреналовой системы и снижают вызванную катехоламинами неоднородность процессов возбудимости, проводимости и рефрактерности, повышают тонус парасимпатической нервной системы, сниженный вследствие ишемии, что проявляется антиаритмической и антифибрилляторной активностью этих препаратов [33,38].

Активация симпато-адреналовой системы как часть общей нейрогуморальной активации способствует прогрессированию ремоделирования через повышение ЧСС, повышение давления наполнения ЛЖ и воздействие на инотропный статус миокарда [40]. Выявленное нами влияние бета-блокаторов на параметры ремоделирования ЛЖ подтверждает данные проведенных ранее исследований, показавших, что бета-блокаторы предотвращают и даже приводят к обратному развитию ремоделирования ЛЖ. Достоверное изменение ИС и ММЛЖ под влиянием К наблюдали у больных как с дилатационной, так и ишемической

кардиомиопатией [39]. Возможным механизмом такого действия может быть уменьшение сердечного выброса, артериального давления и времени достижения давления наполнения, в результате чего уменьшаются потребность миокарда в кислороде и диастолический размер ЛЖ [17,23]. Уменьшение конечных объемов ЛЖ и снижение скорости релаксации наблюдали при лечении больных с низкой ФВ ЛЖ бисопрололом [16], а низкие дозы П предотвращали развитие ремоделирования ЛЖ при сердечной недостаточности [15].

Одним из возможных объяснений возрастания ФВ выброса под воздействием бета-блокаторов, особенно у больных, перенесших ранее инфаркт миокарда, может быть улучшение сократимости зон миокарда, находившихся в состоянии гибернации. Способность бета-блокаторов изолированно или в сочетании с ингибиторами АПФ улучшать регионарную сократимость у больных с жизнеспособным миокардом была показана ранее [5]. С другой стороны, у больных с ХСН любой этиологии бета-блокаторы могут восстанавливать чувствительность бета-рецепторов к внешним стимулам, кардиомиоциты постепенно восстанавливают ответные реакции на адренергическую стимуляцию, и сократимость начинает расти.

Положительная динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ в определенной степени может быть связана и с антиоксидантными свойствами бета-блокаторов. Считалось, что только К и его метаболиты обладают достаточно выраженными антиоксидантными свойствами [41]. Однако недавно было выявлено, что бисопролол не уступает К в плане снижения окислительного стресса и что снижение окислительного стресса не является уникальным свойством К, а, скорее, может быть частью общего эффекта бета-блокады при ХСН [10]. На модели сердечной недостаточности после перевязки коронарной артерии длительное лечение П полностью устраняло повышение окислительного стресса и снижало повышенную чувствительность сердца к вызванным катехоламинами аритмиям [30].

Имеются данные, что низкие дозы бета-блокаторов второго и третьего поколений обычно не вызывают клинически значимого повышения давления наполнения ЛЖ или снижения минутного объема [21,22], однако показано, что более высокие дозы могут вызвать отек легких и кардиогенный шок [18]. Изучение гемодинамического действия однократной дозы П, метопролола [22] и К [14] показало, что отрицательное влияние этих препаратов на сердечный индекс и давление заклинивания легочных капилляров слабо выражено, особенно под действием К. При длительном применении на основе медленной титрации доз от наименьших до оптимальных ни один из изученных нами бета-блокаторов не имел выраженного

отрицательного влияния на сердечный выброс. Короткий курс лечения П и К больных ИБС с пониженной ФВ ЛЖ (менее 45%) и сердечной недостаточностью I функционального класса приводил в основном к однонаправленным положительным сдвигам гемодинамических показателей, хотя П вызывал менее выраженные изменения показателей [1]. Проспективное исследование действия П, добавленного к стандартной терапии амбулаторных больных с выраженным снижением ФВ ЛЖ, выявило повышение ФВ ЛЖ на 52%, увеличение времени замедления волны E на 62% и времени эффективного расслабления желудочка на 38,5%. Развившийся у отдельных больных небольшой застой или брадикардия, хорошо контролировались повышением дозы диуретиков или снижением дозы дигоксина [28]. У пожилых больных с перенесенным инфарктом миокарда, ХСН и ФВ ЛЖ не менее 40%, леченных диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином при мерцательной аритмии, добавление П достоверно на 35% снижало общую смертность и на 37% снижало комбинированную конечную точку общей смертности и развития нефатальных инфарктов миокарда, при этом через год терапии П ФВ ЛЖ достоверно больше повышалась, а ММЛЖ достоверно больше снижалась, чем в группе плацебо [8]. Добавление П к дигоксину и диуретикам эффективно уменьшало клинические симптомы сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца [9]. В клинических исследованиях были получены также данные, позволяющие считать, что А может оказывать благотворное влияние на больных с ХСН [24,26]. Результаты проведенного нами исследования показали, что А по действию у больных с ХСН II и III функционального класса уступал К, а по ряду показателей был сравним с П.

Часто обращается внимание на различие в действии некардиоселективных, блокирующих бета-1 и бета-2 рецепторы, и кардиоселективных, блокирующих преимущественно бета-1 рецепторы, бета-блокаторов, хотя само понятие кардиоселективности достаточно условно, поскольку все бета-блокаторы в той или иной степени воздействуют на оба типа рецепторов. В норме у здоровых лиц в миокарде преобладают бета-1 рецепторы (80–85%), но при ХСН количество бета-1 рецепторов в миокарде существенно снижается, что при практически неизменном количестве бета-2 рецепторов делает соотношение между бета-1 и бета-2 рецепторами 60:40, а по мере утяжеления ХСН — еще меньше. Таким образом, если за счет относительно слабого действия на бета-2 рецепторы в легких, периферических сосудах и других органах кардиоселективные бета-блокаторы вызывают меньше побочных эффектов, то при ХСН слабое влияние на бета-2 рецепторы не только и не столько обуславливает низкую частоту побочных реакций, сколько меньшую клиническую эффективность. При примене-

нии неселективных (так называемых «классических») блокаторов бета-1 и бета-2 рецепторов у больных с ХСН не происходит чрезмерного увеличения плотности бета-рецепторов, за счет блокады пресинаптических бета-2 рецепторов уменьшается синтез норадреналина в миокарде, при длительном применении достоверно снижается уровень норадреналина и более существенно растет толерантность к физическим нагрузкам при более экономном выполнении нагрузки. Считается, что наиболее полно негативное влияние длительной перегрузки симпатно-адреналовой системы могут предотвращать неселективные бета-блокаторы, воздействующие на оба основных подтипа рецепторов [4]. Результаты нашего исследования также подтверждают вышеизложенное, поскольку лучшие результаты были получены в группах больных, лечившихся неселективными бета-блокаторами К и П.

Сопоставление полученных нами данных по влиянию бета-блокаторов на смертность больных с ХСН с данными других исследований показало достаточно сравнимые результаты. В исследовании по действию К [36] за период наблюдения в среднем 6,5 месяцев смертность составила 7,8 в группе плацебо и 3,2% в группе К. При средней продолжительности 1 год лечения метопрололом годовая смертность составила 11,0% [32]. При средней продолжительности наблюдения 1,3 года в исследовании по биспрололу [11] общее число смертей составило 11,8% в группе биспролола и 17,3% в группе плацебо, в том числе годовая смертность составила соответственно 8,8 и 13,2%. Наблюдавшееся при применении биспролола и метопролола относительное снижение общей смертности больных с ХСН на 34% считается реальным отражением эффекта бета-блокады у этих больных [31]. Отмеченная в нашем исследовании частота внезапной смерти на фоне лечения бета-блокаторами достаточно близка к данным исследования MERIT-HF, в котором у 64% больных смерть наступила внезапно. При этом более высокий риск внезапной смерти наблюдался у больных с ХСН II и III функционального класса, что также подтверждается в нашем исследовании, в которое были включены именно больные с ХСН II и III функционального класса.

В целом проведенное исследование позволяет сделать ряд важных выводов. Длительная терапия бета-блокаторами, назначаемыми в комплексе лечения ХСН ишемической этиологии II и III функционального класса вместе с ингибиторами АПФ и диуретиками приводит к достоверному улучшению параметров систолической и диастолической функций ЛЖ, улучшению клинической симптоматики заболевания, повышению толерантности к нагрузкам и повышению выживаемости больных. Более благотворное влияние на выживаемость больных и частоту госпитализаций при сердечной недостаточности имеют некардиоселективные бета-блокаторы карведилол и пропранолол

по сравнению с кардиоселективным бета-блокатором атенололом. Пропранолол имеет достаточно близкое к карведилолу благотворное влияние на выживаемость больных с ХСН и может в ряде случаев служить аль-

тернативой карведилолу, однако бета-блокатором выбора для лечения больных с ХСН является карведилол.

Поступила 05.11.02

Տարբեր խմբերի բետա-պաշարիչների օգտագործումը իշեմիկ բնույթի խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ

Ա.Բ. Նարգիզյան

Սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ և II-III ֆունկցիոնալ դասի խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ (ԽՍԱ) 116 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել է բետա-պաշարիչներ կարվեդիլոլի, ատենոլոլի և պրոպրանոլոլի երկարատև ադդեցությունը կլինիկական ախտանշանների, ձախ փորոքի (ՉՓ) սխտոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիայի, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիության և հիվանդների մահացության վրա: Բոլոր ուսումնասիրված բետա-պաշարիչները մոյնաման դրական ադդեցություն են ցուցաբերել կլինիկական ախտանշանների սանդղակի, ՉՓ

սխտոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիայի ցուցանիշների, 6-րդ ամիսից քայքայի թեստի տարածության վրա և մվազեցրել են հիվանդների մահացությունը: Մահացության համեմատական ռիսկի իջեցումը կարվեդիլոլի օգտագործման ժամանակ հավաստի ավելի մշանակալից էր քան ատենոլոլի խմբում, սակայն պրոպրանոլոլի հետ համեմատելիս վիճակագրական հավաստիություն չի գրանցվել: Կարվեդիլոլը մախընտրելի բետա-պաշարիչ է իշեմիկ ծագում ունեցող ԽՍԱ բուժման ժամանակ:

The use of different groups of beta-blockers in chronic heart failure of ischemic origin

A.B. Nargizyan

In 116 patients with II-III NYHA functional class chronic heart failure (CHF) due to ischemic heart disease the influence of long-term treatment with beta-blockers carvedilol, atenolol and propranolol on clinical status, parameters of left ventricular (LV) systolic and diastolic function, exercise tolerability and mortality rate were evaluated.

All tested drugs similarly positively influenced the clinical symptoms score, LV systolic and diastolic function, increased 6-minute walking test distance and de-

creased mortality rate. Mortality relative risk reduction was significantly greater in carvedilol group compared with atenolol, but not with propranolol group. Thus, carvedilol is the preferable beta-blocking agent in CHF of ischemic origin.

Литература

1. Васильев А.П., Горбунова Т.Ю., Стрельцова Н.Н., Зырянова Л.И. Ж. Сердечная недостаточность, 2001, 2, с. 61.
2. Карпенко В.Н., Худобашиян Н.Н., Наргизян А.Б., Бабалян А.С.В. кн.: Актуальные проблемы клинической кардиологии. Томск, 1990, с. 232.
3. Мареев В.Ю. Кардиол., 1998, 12, с. 4.
4. Мареев В.Ю. Кардиол., 2001, 12, с. 4.
5. Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Ж. Сердечная недостаточность, 2001, 2, с. 55.
6. Худобашиян Н.Н., Наргизян А.Б., Камалян А.Ш. и др. Мед. наука Армении, 1999, 1, с. 77.
7. Anderson B., Caidable K., di Lenarda A. et al. Circulation, 1996, 94, p. 673.
8. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I. Am. J. Cardiol., 1997, 80, p. 207.
9. Buchhorn R., Hulpke-Wette M., Hilgers R. et al. Int. J. Cardiol., 2001, 79, p. 167.
10. Chin B.S.P., Nuttall S., Gibbs C.R. et al. Eur. Heart J. 2001, 22, Abstr. Suppl., p. 639.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. Lancet, 1999, 353, p. 9.
12. Cohn J.N., Levin T.B., Olivari M.T. et al. N. Engl. J. Med., 1984, 311, p. 819.
13. Devereux R.V., Reickek N. Circulation, 1977, 55, p. 613.
14. DiLenarda A., Gilbert E.M., Olsen S.L. J. Am. Coll. Cardiol., 1991, 17, p. 142A.
15. Doi M., Yano M., Kobayashi S. et al. Circulation, 2002, 105, p. 1374.
16. Dubach P., Myers J., Bonetti P. et al. Am. Heart J., 2002, 143, p. 676.
17. Eichhorn E.J., Bristow M.R. Circulation, 1996, 94, p. 2285.
18. Eichhorn E.J., Bristow M.R. Am. J. Cardiol., 1997, 79, p. 794.
19. Eichhorn E.J., Bedetto J.B., Malloy C.R. et al. Circulation, 1990, 82, p. 473.
20. Eichhorn E.J., Heesch C.M., Barnett J.H. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 24, p. 1310.
21. Gilbert E.M., Anderson J.L., Deitchman D. et al. Am. J. Med., 1990, 88, p. 223.
22. Haber H.L., Sirnek C.L., Gimple L.W. et al. Circulation, 1993, 88, p. 1610.
23. Hall S.A., Cigarroa C.G., Marcoux L. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, p. 1154.
24. Hulsmann M., Sturm B., Pacher R. et al. J. Heart Lung Transplant., 2001, 20, p. 1174.
25. Lechat P., Garnham S.P., Desche P., Bounhoure J-P. Am. Heart J., 1996, 126, p. 798.
26. Lin L.Y., Lin J.L., Du C.C. et al. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2001, 12, p. 26.
27. Maia E.R., Subieta C.G.P., Tavares C.M.F. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, p. 428C.
28. Maia E.R., Villacorta H., Subietta C.G. et al. Rev. Port. Cardiol., 2001, 20, p. 383.
29. Mann D.L., Kert K.L., Pardons B. Circulation, 1992, 85, p. 790.
30. Mansuy P., Mougnot N., Ramirez-Gil J.F. et al. J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000, 35, p. 806.
31. McMurray J.J.V. Heart, 1999, 82, p. IV-14.
32. MERIT-HF Study Group. Lancet 1999, 353, p. 2001.
33. Niemela M.J., Airaksien K.J.S., Huikuv H.V. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23, p. 1370.
34. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, p. 1225.
35. Packer M. Eur. Heart J., 1996, 17, p. 21.
36. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. N. Engl. J. Med., 1996, 344, p. 1651.
37. Podrid P.L., Fuchs T., Clacinas R. Circulation, 1990, 82, p. 1.
38. Reyter M.J., Reiffel J.A. Am. J. Cardiol., 1999, 92, p. 1.
39. Senior R., Basu S., Kinsey C.H. et al. Am. Heart J., 1999, 137, p. 646.
40. Vaughan D., Lamas G., Pfeffer M.A. Am. J. Cardiol., 1990, 66, p. 529.
41. Yue T.L., McKenna P.J., Lysko P.G. et al. Eur. J. Pharmacol., 1994, 251, p. 237.