

Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с повышенной активностью эндотелина-1: место β -адреноблокатора небиволола

Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найманн

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

Rational pharmacotherapy of chronic heart failure with increased endothelin-1 activity: beta-adrenoblocker nebivolol place

L.I. Olbinskaya, Yu.I. Naymann

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

Цель. Оптимизировать фармакотерапию хронической сердечной недостаточности (ХСН) на основе изучения активности системы эндотелина (ЭТ), функциональных и кардиогемодинамических параметров и их изменения под влиянием β -адреноблокатора небиволола.

Материал и методы. В исследование были включены 52 пациента с систолической ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA, осложнившей течение ишемической болезни сердца. У 27 больных была выявлена легочная гипертензия (ЛГ). 10 здоровых человек сопоставимого возраста составили группу контроля. Больные с ХСН распределялись в 2 группы: 1 (n=28) получала дополнительно к проводимой терапии небиволол (5 мг/сут.), 2 (n=24) продолжала прием стандартной терапии. До начала лечения и через 10 недель наблюдения проводили: тест 6-минутной ходьбы (6МХ), анкетирование качества жизни (КЖ), эхокардиографию. У 40 больных в динамике определяли концентрацию ЭТ-1 в плазме крови.

Результаты. Через 10 недель в группе небиволола снизился ФК ХСН, увеличилась дистанция при 6МХ ($p=0,0046$), достоверно улучшилось КЖ и увеличилась фракция выброса левого желудочка. Во 2 группе достоверные изменения отсутствовали. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 наблюдался у больных с IV ФК ХСН и у пациентов с ЛГ. Концентрация ЭТ-1 достоверно коррелировала со средним и систолическим давлением в легочной артерии (ДЛА), диаметром и толщиной миокарда правого желудочка. Через 10 недель выявлено достоверное снижение ЭТ-1 у больных с ХСН и ЛГ на фоне терапии небивололом ($p=0,0096$). Изменение концентрации ЭТ-1 в группе небиволола коррелировало с динамикой ДЛА и увеличением толерантности к физическим нагрузкам (ТФН).

Заключение. Концентрация ЭТ-1 нарастает с увеличением ФК ХСН и ДЛА. Небиволол достоверно улучшает сократительную функцию и легочную гемодинамику, препятствует дальнейшему ремоделированию миокарда за счет чего растет ТФН и КЖ. У больных с ЛГ небиволол достоверно снижает плазменную концентрацию ЭТ-1.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, эндотелин, небиволол.

Aim. To optimize chronic heart failure (CHF) pharmacotherapy, basing on endothelin (ET) system activity, functional and cardio-hemodynamic parameters, and their dynamics in beta-adrenoblocker nebivolol therapy.

Material and methods. The study included 52 patients with coronary heart disease and systolic CHF, Functional Class (FC) II-IV by NYHA. Pulmonary hypertension (PH) was registered in 27 participants. The control group included 10 age-matched healthy individuals. CHF patients were divided into two groups: Group 1 (n=28) additionally received nebivolol (5 mg/d); Group 2 (n=24) continued standard treatment. At baseline and 10 weeks later, 6-minute walk test (6MWT), quality of life (QoL) questionnaire survey, and echocardiography were performed. In 40 patients, plasma ET-1 level dynamics was assessed.

Results. Ten weeks later, in nebivolol group, CHF FC decreased, 5MWT distance increased ($p=0,0046$) as well as left ventricular ejection fraction, QoL significantly improved. No significant changes were observed in Group 2. Maximal ET-1 level was registered in FC IV CHF or PH patients. ET-1 concentration significantly correlated with

©Коллектив авторов, 2006
Тел./факс: (495) 248-77-06
Тел./факс: (495) 248-75-44
Email julia28041978@mtu-net.ru

mean and systolic pulmonary artery pressure (PAP), right ventricular myocardial diameter and wall thickness. After 10 weeks of nebivolol therapy, ET-1 level significantly decreased in CHF and PH participants ($p=0,0096$). ET-1 concentration dynamics in nebivolol group correlated with PAP dynamics and increased physical stress tolerance (PST).

Conclusion. ET-1 concentration increased in parallel with CHF FC and PAP increase. Nebivolol significantly improved myocardial contractility, prevented further myocardial remodeling, improved pulmonary hemodynamics, therefore enhancing PST and QoL. In PH patients nebivolol significantly decreased plasma ET-1 levels.

Key words: Chronic heart failure, pulmonary hypertension, endothelin, nebivolol.

Введение

В настоящее время в распоряжении врачей имеется широкий спектр лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако в конкретных клинических ситуациях возникает проблема выбора и комбинации оптимальных лекарственных средств, воздействующих на различные патогенетические механизмы заболевания, прогноз и качество жизни (КЖ) больного.

В последние годы огромное значение в патогенезе ХСН придается дисфункции эндотелия (ДЭ), который лежит в основе всех регуляторных процессов в сердечно-сосудистой системе. Одним из ключевых компонентов ДЭ рассматривают активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), концентрация которого повышается при прогрессировании заболевания, что является предиктором неблагоприятного прогноза [17,22]. ЭТ-1 — олигопептид, синтезируемый преимущественно в эндотелии, оказывает мощное вазоконстрикторное действие, тормозит образование оксида азота (NO) в сосудах, опосредует митогенный эффект, усиливает пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирует продукцию ряда цитокинов, факторов роста и ангиотензина II [2]. Фармакологическое воздействие на это звено патогенеза представляется перспективным направлением в лечении ХСН.

Небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ, Германия, Группа Менарини) обладает особыми фармакологическими свойствами, поскольку представляет собой рацемическую смесь 2 энантиомеров, один из которых обуславливает β_1 -адреноблокирующее действие, другой — вазодилатацию за счет влияния на систему L-аргинин-NO и усиления синтеза эндотелиального NO [14]. Помимо влияния на ДЭ для небиволола *in vitro* продемонстрированы антиокислительные, антипролиферативные свойства и снижение секреции ЭТ в клетках эндотелия коронарных сосудов за счет уменьшения уров-

ня матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) препроЭТ-1, что может лежать в основе антипролиферативного действия [6].

Европейскими и российскими рекомендациями последнего пересмотра небиволол включен в число рекомендованных для лечения больных с ХСН β -адреноблокаторов (β -АБ), по крайней мере, в старшей возрастной группе, в соответствии с результатами исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure), которое продемонстрировало достоверное снижение суммарного риска смерти по всем причинам и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 14% при лечении небивололом [4,19]. Особенности этого исследования явились включение только пожилых больных > 70 лет, в т.ч. с сохраненной фракцией выброса (ФВ), а также длительный период наблюдения — 40 месяцев. Возможно, эти факторы обусловили меньшее и недостоверное влияние на общую смертность, поскольку при последующем анализе сопоставимой подгруппы больных с низкой ФВ ($\leq 35\%$) и в возрасте < 75,2 лет ($n=684$) отношение рисков составило 0,62, что сравнимо с результатами, полученными при изучении других β -АБ [12].

Цель исследования — оптимизировать фармакотерапию ХСН на основе изучения активности системы ЭТ, функциональных и кардиогемодинамических параметров и их изменения под влиянием β -АБ с модулирующим эндотелиальную функцию действием небиволола.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 62 человека. 52 пациента страдали ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС). Возраст больных составил 40-85 лет (средний возраст $62,17 \pm 3,23$). 10 здоровых мужчин и женщин в возрасте 40-65 лет без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и с неизменной электрокардиограммой составили группу контроля для определения средней концентрации ЭТ-1 в сопоставимой по полу и возрасту популяции.

Таблица 1

Общая характеристика больных		
	n	%
Общее количество мужчины	39	75
женщины	13	25
Стадия ХСН IIА	30	58
IIБ	22	42
ФК ХСН (NYHA) II	19	36,5
III	19	36,5
IV	14	27
ИБС - типичная стенокардия напряжения	42	81
- безболевая ишемия миокарда	6	12
ИМ в анамнезе	47	90
Повторный ИМ в анамнезе	24	46
Постинфарктная аневризма ЛЖ	11	21
Внутрисердечный тромбоз	3	6
Постоянная форма мерцания предсердий	13	25
АГ	47	90
СД (в состоянии компенсации)	12	23

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; стадии ХСН даны по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко.

90% больных (n=47) ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), из них более половины – повторный, у 6 отмечалось распространение инфарктной зоны на область правого желудочка (ПЖ). У 2 пациентов было выполнено аортокоронарное шунтирование. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Все больные имели дилатационный морфометрический тип поражения миокарда с расширением левых камер сердца и снижением систолической функции – средняя ФВ левого желудочка (ЛЖ) = $36,4 \pm 0,77\%$. У 18 больных (35%) отмечалась также дилатация ПЖ. 40% больных (n=21) имели рентгенологические признаки вторичной легочной гипертензии (ЛГ), выразившиеся в расширении диаметра легочной артерии (ЛА) и деформации сосудистого рисунка. При эхокардиографии (ЭхоКГ) у 27 больных отмечалось повышение среднего давления в ЛА (ДЛА) ≥ 20 мм рт.ст., у 16 – зарегистрировано повышение систолического ДЛА ≥ 30 мм рт.ст., что соответствует критериям ЛГ.

По дизайну – исследование открытое, контролируемое. Все больные до начала исследования получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), петлевыми или тиазидными диуретиками; нитратами, 72% использовали спиронолактон, 28% больных – дигоксин. После первичного обследования больные были распределены в 2 группы: пациенты 1 группы (n=28) получали дополнительно к проводимой терапии небиволол; начальная доза препарата составляла 1,25 мг/сут., далее в течение 2 недель доза титровалась до 5 мг/сут. с шагом титрования 1,25 мг. Больные 2 группы (n=24) продолжали подобранную стандартную терапию. Общая длительность наблюдения и лечения составила 10 недель.

Для оценки эффективности и безопасности терапии в начале и конце исследования всем больным проводились: клиническая оценка симптомов заболевания и основных гемодинамических параметров, изучалась переносимость субмаксимальной физической нагрузки (ФН) по результатам теста 6-минутной ходьбы (6МХ) с определением индекса одышки (ИО) по Боргу (Borg dyspnea index), анкетирование КЖ с использованием Миннесотского опросника (MHFQ), ЭхоКГ и Допплер-ЭхоКГ. У 40

больных в динамике определяли концентрации ЭТ-1 в венозной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) методом ИФА (Biomedica group).

Статистический анализ выполняли с использованием непараметрических методов: корреляционный анализ по Спирмену, критерий Уилкоксона для парных сравнений, критерий χ^2 и Манна-Уитни для сравнений независимых групп. Обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica-6». Данные представлены в виде средней (М), стандартной ошибки средней (m) в 95%-доверительном интервале (ДИ); для некоторых показателей с негауссовским типом распределения указана медиана (Me). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Переносимость ФН и КЖ. Основными факторами, ограничивающими объем ФН, являлись одышка и общая слабость. Через 10 недель приема небиволола 86% больных отмечали улучшение переносимости бытовых ФН, уменьшение усталости в течение дня, расширение двигательного режима. Объективные тесты достоверно подтвердили увеличение толерантности к ФН (ТФН) и улучшение КЖ в 1 группе. Средний ФК ХСН у больных снизился с $2,89 \pm 0,15$ до $2,25 \pm 0,17$, у 82% больных увеличилось расстояние, проходимое ими за 6 минут. Прирост показателя 6МХ в среднем достиг $46,8 \pm 3,5$ м, что составляет 26% от исходного, с достоверным уровнем различий до и после лечения ($p=0,0046$). ИО по Боргу после выполнения теста снизился в среднем на 1,45 балла ($p=0,008$). Уменьшение общего балла КЖ по MNFQ в среднем достигло 8,1 ($p=0,045$). Наиболее значимые сдвиги наблюдались среди ха-

рактеристик физической активности, в то время как показатели эмоционального статуса оставались практически без изменения.

В 2 группе более половины больных (53%) на фоне регулярного приема подобранной терапии также отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости и одышки через 10 недель наблюдения. Однако прирост показателя 6МХ составил 16,0 м и не достиг уровня достоверности ($p=0,26$). Общий балл КЖ достоверно снизился на 3,4% (в среднем 2,07 балла), не отмечалось заметных различий при дифференцированном анализе эмоциональной и физической компонент.

Влияние небиволола на ремоделирование миокарда и систолическую функцию ЛЖ. Через 10 недель наблюдения отмечалось достоверное повышение ФВ в группе небиволола с $36,8 \pm 0,97\%$ до $42,1 \pm 1,4\%$ ($p=0,0004$). Улучшение систолической функции отмечено у 82% больных. При анализе подгрупп различных ФК ХСН наиболее выраженное увеличение ФВ наблюдалось у больных с IV ФК (+6,1%). Во 2 группе выявлено недостоверное увеличение ФВ, в среднем на 1,2%. Увеличение ФВ отмечалось у 37% больных, у 33% наблюдалось дальнейшее снижение ФВ; у 30% этот показатель остался практически неизменным.

Достоверное изменение размеров камер сердца, толщины стенок миокарда через 10 недель терапии во всех группах отсутствовало. Однако на фоне терапии небивололом наметилась тенденция к снижению размеров всех камер сердца, в наибольшей степени конечного систолического размера (КСР) ЛЖ и РПЖ: КСР ЛЖ — на 5,4%, КДР ЛЖ — на 1,8%, левого предсердия (ЛП) — на 1,3%, РПЖ на 5,9%, правого предсердия (ПП) — на 3,9%. В контрольной группе наоборот имела место недостоверная тенденция к дальнейшей дилатации ЛЖ. Показатели толщины миокарда как ПЖ, так и ЛЖ в обеих группах через 10 недель наблюдения существенно не изменялись, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению толщины стенок ПЖ и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ, а также массы миокарда (ММ) ЛЖ на 5,3% в группе небиволола ($p=0,09$).

Система ЭТ и состояние малого круга кровообращения (МКК). Нормальные концентрации ЭТ-1 в плазме крови с ЭДТА, определенные методом ИФА, в популяции варьируют от 0,2 до 0,7 фмоль/мл (по данным лаборатории-про-

изводителя). Концентрация ЭТ-1 в плазме крови в группе контроля колебалась от 0,1 до 1 фмоль/л. У 63% ($n=40$) больных обследованной группы концентрация ЭТ-1 в крови > 1 фмоль/мл, у 81% превышала верхнюю границу популяционной нормы и в среднем составила $2,36 \pm 0,47$ фмоль/мл (Ме — 1,22 фмоль/мл). Наиболее высокие концентрации ЭТ-1 наблюдались у больных с IV ФК ХСН и у больных с повышенным ДЛА.

Отмечены достоверные различия в концентрации ЭТ-1 у больных с ХСН и здоровых лиц ($p=0,037$), у больных с различными ФК ХСН ($p=0,032$), а также у больных с повышенным и нормальным ДЛА ($p=0,008$) (рисунок 1). Обращало на себя внимание, что достоверных различий между здоровыми лицами и больными со II ФК не наблюдалось ($p=0,99$). Концентрация ЭТ-1 достоверно коррелировала с состоянием гемодинамики МКК: средним ДЛА, систолическим ДЛА — $r=0,63$ и $0,57$ соответственно, а также показателями ремоделирования ПЖ: диаметром и толщиной миокарда ПЖ — $r=0,44$ и $0,32$ ($p<0,05$).

Через 10 недель произошло недостоверное снижение концентрации ЭТ-1 в плазме крови в обеих группах, в т.ч. при анализе подгрупп с различными ФК ХСН. Однако в 1 группе снижение концентрации ЭТ-1 зарегистрировано у 61% больных, в контрольной группе — у 33%. Достоверные различия в концентрации ЭТ-1 выявлены лишь у больных с признаками ЛГ на фоне терапии небивололом, у которых отмечено уменьшение этого показателя с $2,80 \pm 0,77$ до $1,82 \pm 0,52$ фмоль/мл ($p=0,0096$). Больные со сверхвысокими концентрациями ЭТ-1 ($> 11,4$ фмоль/мл) не были включены в анализ.

Снижение среднего уровня ЭТ-1 в группе небиволола сопровождалось уменьшением ДЛА: среднего с $22,31 \pm 1,51$ мм рт.ст. до $15,78 \pm 1,087$ мм рт.ст. ($p=0,0024$); систолического с $39,5 \pm 2,95$ мм рт.ст. до $29,50 \pm 3,45$ мм рт.ст. ($p=0,043$); увеличением ТФН. Взаимозависимость этих показателей подтверждается наличием достоверной корреляционной связи между изменением концентрации ЭТ-1 (Δ ЭТ-1) и динамикой среднего ДЛА (Δ ДЛА) на фоне терапии — $r=0,56$ ($p=0,008$), а также приростом показателя 6МХ — $r=0,59$ ($p=0,025$). Наиболее выраженные изменения показателей ДЛА отмечены в группе больных с относительно недавним анамнезом и быстрым прогрессирова-

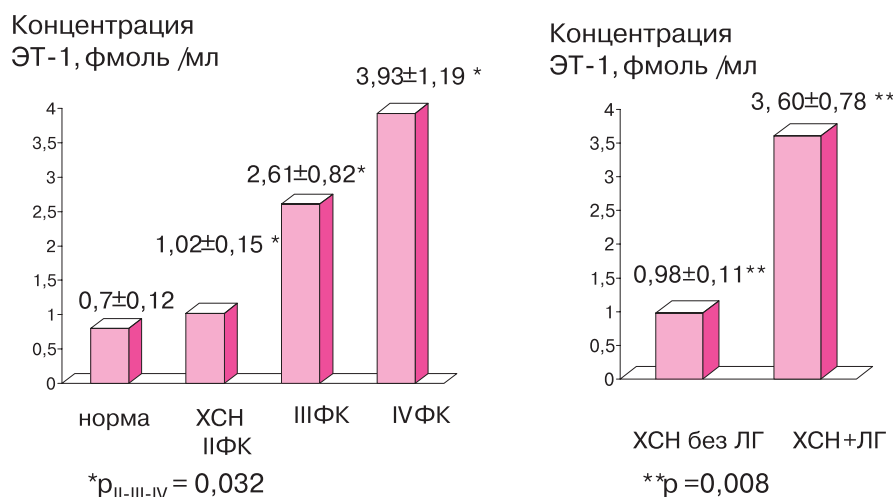


Рис. 1 Активность системы ЭТ у больных с ХСН в зависимости от ФК NYHA и ДЛА.

нием ХСН в течение последнего года. У больных с длительным анамнезом ХСН и ЛГ существенного снижения среднего или систолического ДЛА не отмечалось.

Обсуждение

При длительной терапии β -АБ препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, предотвращают некроз кардиомиоцитов вследствие перегрузки их кальцием, снижают потребность миокарда в O_2 , улучшают миокардиальный энергетический статус, а также увеличивают время диастолического наполнения и диастолической коронарной перфузии. В результате восстанавливается сократимость гипертрофированных кардиомиоцитов, замедляется дальнейшее ремоделирование миокарда, постепенно увеличивается сердечный выброс [5].

Учитывая особенности механизма действия, кардиодепрессивные явления на начальных этапах назначения небиволола больным с ХСН должны быть наименьшими в сравнении с другими β -АБ, поскольку периферическая вазодилатация снижает пред- и постнагрузку и увеличивает коронарный кровоток. Помимо этого экспериментально показано, что в изолированном миокарде отрицательный инотропный эффект небиволола по сравнению с метопрололом и карведилолом минимален [7]. По данным инвазивного исследования даже однократное введение смеси энантиомеров небиволола больным после ИМ, в отличие от атенолола, сопровождается увеличением ФВ ЛЖ, ударного объема и улучшением диастолических свойств ЛЖ [18].

В настоящем исследовании у больных назначение небиволола уже через 10 недель лече-

ния достоверно увеличивало ФВ ЛЖ, в отличие от контрольной группы; причем значительный прирост ФВ наблюдался у наиболее тяжелых больных. Достоверная способность небиволола улучшать систолическую функцию у больных со стабильной ХСН и сниженной ФВ продемонстрирована в нескольких небольших, плацебо-контролируемых исследованиях, причем в гораздо более короткие сроки, нежели в большинстве исследований других β -АБ [1,8,23]. Небиволол также достоверно снижал через 4 месяца лечения индекс асинергии миокарда за счет сокращения зон гипокинеза [3]. Достоверное влияние длительной терапии небивололом на сократительную функцию ЛЖ подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании ENECA-study (Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure) с участием 260 больных с ХСН II-IV ФК и в наблюдении 104 больных из исследования SENIORS с ФВ $\leq 35\%$ – прирост ФВ в среднем на 6,5% и 4,6% соответственно [11,13].

Полученные данные подтверждают теоретические и экспериментальные предпосылки наличия антиэндотелиновых свойств небиволола [6]. Одними из механизмов подобного действия можно рассматривать антиокислительные возможности небиволола и усиление активности NO, который служит мощным ингибитором синтеза ЭТ-1 [2]. У больных с тяжелой вторичной ЛГ концентрации ЭТ-1 и его предшественника достоверно снижались во время ингаляционной терапии NO. Существуют предпосылки считать, что эффект NO, обусловлен не только непосредственной вазодилатацией сосудов МКК, но и модуляцией синтеза ЭТ-1 [21].

С другой стороны, не исключено, что снижение уровня ЭТ-1 является следствием улучшения легочной гемодинамики, а не его непосредственной причиной. Влияние β -АБ на состояние МКК у больных с ХСН изучено мало, хотя ремоделирование МКК происходит в программе системной нейрогуморальной активации, и с этой позиции β -АБ могут быть весьма перспективными лекарственными средствами. Небиволол мало влияет на бронхиальную проходимость и оказывает прямой вазодилатирующий эффект на сосуды МКК в эксперименте [14]. Опубликованы единичные клинические наблюдения о снижении ДЛА под влиянием небиволола у больных с систолическим и диастолическим вариантами ХСН [1,16]. Однако в двух небольших исследованиях больных с систолической ХСН при инвазивном контроле гемодинамики легочное капиллярное давление заклинивания и ДЛА через 3 месяца лечения снижались в сравнении с плацебо недостоверно [23] и не изменялись через 2 недели лечения при исследовании в покое и на фоне ФН [8]. В настоящем исследовании подтверждено улучшение легочной гемодинамики на фоне терапии небивололом, однако нельзя исключить, что это объясняется улучшением сократительной способности миокарда.

Предполагается, что ТФН у больных с ХСН зависит в большей степени от состояния гемодинамики МКК, в частности легочного сосудистого сопротивления, нежели от показателей функции ЛЖ. Обнаружена достоверная обратная корреляция между максимальным минутным потреблением O_2 при нагрузке и легочным сосудистым сопротивлением [9]. Продemonстрировано также, что повышенный уровень ЭТ-1 обратно коррелирует с максималь-

ной выполняемой ФН у больных с ХСН [15]. Известно, что метаболизм ЭТ-1 происходит преимущественно в МКК; концентрация ЭТ-1 и его предшественников тесно коррелирует с состоянием гемодинамики МКК [10,20]. Вероятно, ЭТ-1 играет важную роль в нарушении ТФН у больных с ХСН за счет легочной вазоконстрикции. В этом случае объяснимо, с чем связано достоверное различие между концентрацией ЭТ-1 и ФК ХСН, а ЭТ-1 может рассматриваться как критерий декомпенсации и нарастания застойных явлений по МКК и его перегрузки, а также отражать степень ремоделирования сосудов МКК. Выявленная достоверная взаимосвязь между динамическим изменением этих показателей свидетельствует о существующей зависимости ТФН от степени активации системы ЭТ-1.

Заключение

Концентрация ЭТ-1 отражает тяжесть ХСН; она нарастает с увеличением ФК ХСН и ухудшением гемодинамики МКК. Концентрация ЭТ-1 достоверно выше у больных с вторичной ЛГ и достоверно коррелирует со средним и систолическим ДЛА, а также показателями ремоделирования правых камер сердца: размером ПЖ и толщиной миокарда стенок ПЖ.

Небиволол у больных с ХСН II-IV ФК ишемического генеза достоверно улучшает сократительную функцию, препятствует дальнейшему ремоделированию миокарда и улучшает легочную гемодинамику, за счет чего увеличивается ТФН и улучшает КЖ. В подгруппе больных с повышенным ДЛА небиволол снижает степень активации системы эндотелина, достоверно снижая концентрацию ЭТ-1 в плазме крови.

Литература

1. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. РКЖ 2001; 2: 38-41.
2. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий. Вop мед химии 1999; 45(4):10-7.
3. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И. и др. Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. РКЖ 2004; 48(4): 45-8.
4. Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005 г.: новые позиции β -адреноблокаторов. CONS-MED 2005; 7(11): 926-9.
5. Российские рекомендации по лечению и диагностике ХСН. Общество специалистов по СН и секция по СН ВНОК, 2006г.
6. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. Cardiovasc Res 2001; 49(2): 430-9.
7. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Br J Pharmac 2001; 133: 1330-8.
8. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. Angiology 1990; 41(9 Pt 1): 696-701.
9. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. JACC 1999; 34: 1802-6.

10. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hyperension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-9.
11. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 631-9.
12. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. on behalf of the SENIORS Investigators Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25.
13. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. on behalf of the SENIORS investigators Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562-8.
14. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, et al. Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide* 2002; 7(2): 75-82.
15. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, et al. Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1282-3.
16. Nodari S, Metra M, Livio Dei Cas. β -Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5): 621-7.
17. Pousset F, Isnard R, Lechat P, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(2): 254-8.
18. Stoleru I, Wijns W, Van Eyck C, et al. Effects of d-nebivolol and l-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with d-l-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(2): 183-90.
19. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
20. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, et al. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *JACC* 1994; 23: 1427-33.
21. Wagner FD, Buz S, Knosalla C, et al. Modulation of Circulating Endothelin-1 and Big Endothelin by Nitric Oxide Inhalation Following Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circulation* 2003; 108(II): 278-84.
22. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-6.
23. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *JACC* 1993; 21(5): 1094-100.

Поступила 27/12-2006
Принята к печати 29/12-2006