

Мареев В. Ю.¹, Даниелян М. О.², Осмоловская Ю. Ф.³, Агеев Ф. Т.³, Середенина Е. М.³, Жубрина Е. С.³, Лопатин Ю. М.⁴, Платонова Ю. В.⁴, Иваненко В. В.⁴, Привалова Е. В.⁵, Железных Е. А.⁵

¹ – ФГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

² – ООО «ОССН», Москва, madaniel@ossn.ru

³ – НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

⁴ – ГБУЗ «ВОККЦ», 400008, Волгоград, пос. Горная Поляна, пр-кт Университетский, д. 106

⁵ – ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

НЕБИВОЛОЛ ПРОТИВ МЕТОПРОЛОЛА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (НЕМЕЗИДА-ХСН)

УДК 616.12-008.46-036.12-085

ЛЕЧЕНИЕ, МЕТОПРОЛОЛ, НЕБИВОЛОЛ, ХСН

TREATMENT, METOPROLOL, NEBIVOLOL, CHF

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Применение β -адреноблокаторов (β -АБ) является необходимым компонентом терапии СН. Выбор β -АБ основывается на результатах клинических исследований и включает препараты, доказавшие положительное влияние на прогноз больных ХСН. **Цель.** Сравнение эффективности и безопасности небивола и метопролола тартрата при лечении больных ХСН. **Материалы и методы.** В исследование включены 107 пациентов с ХСН II–III ФК. Из них 58 (54,2%) пациентов получали небивола и 49 (45,8%) метопролола тартрат. Длительность лечения – 24 недели. В период лечения больные получали стандартную терапию ХСН. Обследование пациентов в динамике включало: оценку клинического состояния по ШОКС, ФК ХСН, контроль ЧСС и АД, ЭКГ, ЭхоКГ исследования, исследование жесткости артериальной стенки, центрального давления, тест с 6-мин ходьбой, исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в плазме крови, показателей биохимического анализа крови, степени инсулинорезистентности (ИР) с помощью показателя НОМА-IR, биохимических маркеров обмена коллагена. **Результаты.** Небивола не уступает метопрололу по контролю ЧСС и уровня АД у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Небивола улучшает систолическую и диастолическую функцию сердца в той же степени, что и метопролол и имеет преимущества в снижении гипертрофии миокарда и разгрузки левого предсердия. Дополнительные сосудорасширяющие эффекты небивола в отличие от классических β -АБ позволяют снижать внутриаортальное сопротивление сердечному выбросу у больных ХСН. Небивола имеет преимущества над метопрололом в контроле метаболизма глюкозы, снижении ИР и в контроле обмена коллагена. Дополнительные (плюс к селективной блокаде β_1 -адренорецепторов) свойства небивола определяют его большую клиническую эффективность (динамика ФК ХСН, баллов по ШОКС и дистанции 6-мин ходьбы) в сравнении с традиционным β -АБ метопрололом.

SUMMARY

Background. The β -adrenoblocker (β -AB) therapy is an essential part of therapy for HF. The choice of β -AB is based on results of clinical studies and includes the drugs which have been proven prognostically beneficial for patients with CHF. **Aim.** Comparing efficacy and safety of nebovilol and metoprolol tartrate therapy in patients with CHF. **Materials and methods.** The study included 107 patients with II–III NYHA FC CHF. 58 (54.2%) of these patients received nebovilol and 49 (45.8%) patients received metoprolol tartrate. The treatment duration was 24 weeks. During the treatment period, patients received a standard therapy for CHF. Patients were evaluated for changes in their clinical condition by CCS, CHF FC, control of heart rate and BP, ECG, echoCG, arterial wall stiffness, central pressure, 6-min walk test, plasma level of brain natriuretic peptide (BNP), blood biochemistry, insulin resistance (IR) degree using НОМА-IR, and biochemical markers of collagen metabolism. **Results.** Nebovilol was not inferior to metoprolol by the heart rate and BP control in patients with CHF and reduced LV EF. Nebovilol improved the systolic and diastolic heart function to the same degree as metoprolol and was superior to metoprolol in reducing myocardial hypertrophy and left ventricle unloading. Additional vasodilatory effects of nebovilol, as distinct from classic β -AB, allow reducing the intra-aortic resistance to heart ejection in patients with CHF. Nebovilol has an advantage over metoprolol in controlling glucose metabolism, reducing IR, and controlling collagen metabolism. The additional (to selective β -blockade) properties of nebovilol determine its higher clinical efficacy (time course of CHF FC, CSS score, and 6-min walk distance) compared to the traditional β -AB metoprolol.

Согласно существующим рекомендациям в настоящее время стандартная терапия ХСН нейрогормональными модуляторами включает применение комбинации иАПФ, β -адреноблокатора (β -АБ) и антагонистов альдостерона [1–3]. Использование в этом ряду β -АБ является необходимым компонентом и позволяет

снижать заболеваемость и продлевать жизнь пациентам с декомпенсацией сердечной деятельности [4–8]. Выбор β -АБ основывается на результатах клинических исследований и включает препараты, доказавшие положительное влияние на прогноз больных ХСН. Европейские рекомендации включают небиволол, наряду с карведилолом, биспрололом и метопрололом суццинатом, в список β -АБ, показанных для лечения ХСН. В США до 2012 года препарат не был зарегистрирован. Российские рекомендации ВНОК и ОССН (2009) рекомендуют применение небиволола больным в возрасте до 70 лет, строго согласно дизайну исследования SENIORS, в котором изучалась и была доказана эффективность небиволола [5].

Небиволол, являясь БАБ третьего поколения, обладает пятью клинически значимыми свойствами, которые выделяют его среди всех доступных в настоящее время β -АБ: сверхвысокая β_1 -селективность; отсутствие внутренней симпатомиметической активности; высокая липофильность; сосудорасширяющее действие, связанное с активацией синтеза эндогенного оксида азота; отсутствие блокирующего действия на β_3 -адренорецепторы.

Одним из основных преимуществ небиволола является увеличение продукции NO эндотелиальными клетками, что приводит к улучшению функции эндотелия и жесткостных свойств миокарда у пациентов с ХСН. Полагают, что прогрессирование ХСН может быть результатом резкого снижения выработки NO, причем дефицит NO прямо пропорционален степени тяжести декомпенсации (чем выше ФК, тем более выражена эндотелиальная дисфункция, связанная с дефицитом оксида азота) [9].

Не исключено, что все перечисленные свойства небиволола могут внести дополнительный вклад в улучшение клинико-функционального статуса, гемодинамики, метаболизма и качества жизни больных ХСН. Сосудорасширяющие эффекты могут определять безопасность небиволола и сопровождаться снижением инсулинорезистентности (ИР). Это особенно важно для современных больных с ХСН и сохранной систолической функцией сердца, у которых причиной декомпенсации чаще всего служит сочетание ИБС с АГ и метаболическими нарушениями. С другой стороны, выражаются сомнения в способности этого β -АБ, нередко называемого суперселективным, контролировать ЧСС и оказывать кардиопротекторное действие, сравнимое с классическими β -АБ. Для ответа на вопросы о возможных преимуществах или недостатках требуется проведение сравнительных исследований небиволола с другими препаратами, рекомендованными для лечения ХСН, β -АБ.

Поэтому целью настоящего исследования было сравнение эффективности и безопасности небиволола и метопролола при лечении больных ХСН с двумя основными

задачами: доказать, что небиволол не уступает метопрололу по влиянию на ЧСС, клинико-функциональное состояние, качество жизни, систолическую и диастолическую функцию и ремоделирование ЛЖ, в том числе у молодых пациентов (<65 лет); доказать, что небиволол имеет преимущество над метопрололом по влиянию на эндотелиальную функцию, ИР и обмен коллагена и у больных легкой и умеренной ХСН.

Материалы и методы

В рамках многоцентрового рандомизированного, сравнительного перспективного исследования наблюдались 107 пациентов, страдающих ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, с декомпенсированным гипертензивным сердцем или дилатационной кардиомиопатией, находящихся на регулярном лечении и АПФ, мочегонными и при показаниях – антагонистами альдостерона и сердечными гликозидами.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет; наличие ХСН, II–III ФК согласно классификации ОССН, обусловленной ИБС, декомпенсированным гипертензивным сердцем или ДКМП; ФВ ЛЖ, измеренная при помощи двухмерной ЭхоКГ, <40%; отсутствие лечения β -АБ или терапия нерекондованными для лечения ХСН препаратами в течение минимум 3-х месяцев до рандомизации. Критерии невключения в исследование: ХСН I и IV ФК по ОССН; ФВ ЛЖ >40%; невозможность обойтись без регулярного внутривенного введения диуретиков; ревматические и неревматические клапанные пороки; врожденные пороки сердца, миокардиты, перикардиты, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивные поражения миокарда, острые формы ИБС (ИМ, нестабильная стенокардия); ЧСС <60 уд/мин, синдром слабости синусового узла, синоатриальные блокады, атрио-вентрикулярная блокада II–III степени; выраженная артериальная гипотензия (САД <90 мм рт. ст.); повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ и/или билирубина в 3 раза и более по сравнению с лабораторной нормой, уровень калия плазмы <3,5 и >5,4 ммоль/л; выраженное нарушение азотовыделительной функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин); беременность; заболевания щитовидной железы; феохромоцитомы; бронхиальная астма; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну); злокачественные новообразования; острые и хронические инфекционные заболевания; последствия острого нарушения мозгового кровообращения в виде снижения психического статуса и/или ограничивающие способность пациента к выполнению физической нагрузки (ходьба); злоупотребление алкоголем; прием реко-

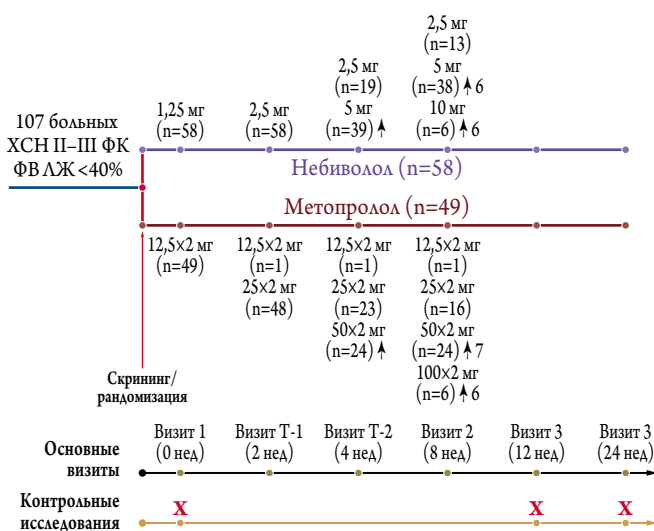


Рисунок 1. НЕМЕЗИДА: схема проведения исследования

мендованных β-АБ в настоящий момент или в течение последнего месяца; сопутствующий СД; участие больного в другом исследовании.

Все пациенты, соответствующие критериям включения, не имеющие критериев исключения и находящиеся в стабильном эволюционном состоянии, проходили скрининговые клинические, лабораторные и инструментальные исследования. После этого больным, прежде принимавшим нерекондованные β-АБ, проводилась отмена этой терапии минимум на 5 периодов полувыведения препарата или на две недели. Затем проводилась центральная рандомизация больных в группы: небиволола – 58 (54,2%) пациентов и метопролола тартрата – 49 (45,8%) пациентов. На рисунке 1 представлена схема проведения исследования и результаты титрования β-АБ.

В обеих группах проводилось аккуратное титрование доз β-АБ. Начальная доза небиволола составляла 1,25 мг один раз в сутки. При хорошей переносимости препарата доза постепенно повышалась с интервалом в 1–2 недели до оптимальной – 2,5 мг/сут, затем до 5 мг/сут. Максимальная рекомендованная доза доза небиволола – 10 мг/сут.

Титрование метопролола тартрата начиналось с 12,5 мг 2 раза в сутки. При хорошей переносимости доза постепенно повышалась с интервалом в 1–2 недели до оптимальной дозы. Следующая доза составляла 25 мг 2 раза в сутки, затем 50 мг 2 раза в сутки и максимальная рекомендованная доза – 100 мг 2 раза в сутки.

К концу периода титрования максимальной дозы небиволола достигли 6 пациентов (10,5%), принимали 5 мг/сут – 38 (66,7%) и сохранили дозу 2,5 мг/сут – 13 (22,8%) больных. Средняя доза небиволола у 57 пациентов, завершивших исследование, составила 4,96 мг/сут (49,6% от рекомендованной).

В группе метопролола максимальной дозы 200 мг/сут достигли 6 (12,8%) пациентов. 100 мг/сут принимали 24 (51,1%) пациента, 50 мг/сут – 16 (34,0%) и 1 (2,1%) больной получал 25 мг/сут. Средняя доза метопролола у 47 завершивших исследование больных составила 47,35 мг 2 раза в сутки (47,3% от рекомендованной).

Таким образом, в процессе титрования дозы обоих препаратов были вполне сравнимыми. Длительность сравнительного контролируемого лечения и наблюдения составила 24 недели.

В период поддерживающего лечения пациенты получали сопутствующую стандартную терапию ХСН. Коррекция дозировок иАПФ, диуретиков, дигоксина и т. д. позволялась только в случаях, когда этого требовала изменившаяся клиническая ситуация.

Повторные общеклиническое исследование, лабораторные анализы, ЭхоКГ исследование, оценка качества жизни и другие тесты проводились в течение последней недели наблюдения больного. Промежуточный визит проводился через 12 недель от начала исследования. Клиническая оценка переносимости небиволола осуществлялась при каждом визите больного.

Исследуемые конечные точки: динамика ФК, динамика баллов по ШОКС, динамика дистанции 6-мин ходьбы, динамика ЭхоКГ и доплер–ЭхоКГ показателей функции ЛЖ, динамика индекса качества жизни, переносимость и безопасность терапии небивололом.

Методы обследования включали оценку динамики изменений на ЭКГ покоя в 12 отведениях, уровня АД и ЧСС, клинического состояния с определением ФК ХСН, клинического состояния по ШОКС, клинического состояния с определением дистанции 6-мин ходьбы, качества жизни с использованием Миннесотского опросника, ЭхоКГ. ЭхоКГ исследование проводилось по стандартной методике в М- и В-режимах. Для определения объемов ЛЖ использовался модифицированный алгоритм Симпсона. Рассчитывались конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ (мл), ФВ ЛЖ, индекс КДО (ИКДО), индекс КСО (ИКСО). С помощью определенных в М-режиме толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗС) в диастолу и конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР) определялась масса миокарда (ММ) ЛЖ и рассчитывался индекс ММ ЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ с помощью доплер–ЭхоКГ в импульсном режиме по кривой трансмитрального кровотока в соответствии со стандартной методикой определялись время изволюционного расслабления (ВИВР), максимальная скорость раннего диастолического наполнения (А), максимальная скорость позднего диастолического наполнения (Е), отношение Е/А, DT и размер левого предсердия.

Таблица 1. Исходные данные пациентов в группе метопролола и небиволола

Показатель	Группа Небиволола (n=58)	Группа Метопролола (n=49)	p
Пол (м/ж) (%)	79,3/20,7	85,7/14,3	0,388
Возраст (лет)	57,2 (10,6)	58,0 (10,8)	0,710
Длительность ХСН (мес.)	36,0 (12,0; 60,0)	36,0 (18,0; 60,0)	0,917
САД (мм рт. ст.)	128,1 (18,3)	128,6 (16,0)	0,889
ДАД (мм рт. ст.)	80,0 (11,7)	82,4 (10,3)	0,277
ЧСС (уд/мин)	75,6 (10,8)	77,5 (11,9)	0,382
ШОКС (баллы)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 7,0)	0,556
Дистанция 6-мин ходьбы (м)	136,1 (18,9)	135,7 (14,80)	0,911
Миннесотский опросник (баллы)	34,3 (17,0)	38,1 (16,2)	0,242

Таблица 2. Распределение пациентов по тяжести ХСН (ФК ХСН) в группах метопролола и небиволола исходно

ФК ХСН	Группа Небиволола (n=58)		Группа Метопролола (n=49)		p-величина
	n	%	n	%	
II ФК	36	63,2	29	59,2	–
III ФК	19	33,3	20	40,8	–
IV ФК	2	3,5	–	–	0,822

Проводилась также оценка динамики уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в плазме крови, показателей биохимического анализа крови (K^+ и Na^+ , билирубин, печеночные ферменты (АСТ и АЛТ), креатинин плазмы, глюкоза плазмы), степени ИР с помощью показателя НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [10, 11]. Состояние инсулинорезистентности диагностировали при значении индекса НОМА-IR больше 3,0. Данный индекс рассчитывали по формуле: уровень инсулина крови натощак (мЕД/мл), умноженный на уровень глюкозы крови натощак (моль/л) и разделенный на 22,5 [12]. Исследовались динамика биохимических маркеров обмена коллагена (СІТР, РІР), исследование жесткости артерий (по скорости пульсовой волны – СПВ) на плече-лодыжечном сегменте, определялся индекс повышения центрального давления (внутриартериального сопротивления), так называемый индекс аугментации (ИА) с помощью аппланационной тонометрии (Sphygmocor) у 40 больных, проводилась суммарная оценка эффективности лечения по мнению пациентов и врачей.

Исходные характеристики больных представлены в таблице 1. Сравнимые группы были сопоставимы по всем исходным характеристикам. Средний возраст пациентов группы небиволола составил 57,2 (10,6) лет, а в группе метопролола – 58,0 (10,8) лет. Мужчин было 79,3 и 85,7% соответственно.

Таблица 3. Исходные показатели ЭКГ и ЭхоКГ в подгруппах лечения небивололом и метопрололом

Показатель	Группа Небиволола (n=58)	Группа Метопролола (n=49)	p
ЧСС ЭКГ (уд/мин)	76,0 (14,4)	76,4 (13,2)	0,874
PQ-ЭКГ (мсек)	164,7 (26,9)	172,6 (30,3)	0,178
Признаки блокады ЭКГ (%)	35,2	46,8	0,119
ФВ ЛЖ (%)	32,7 (6,7)	33,0 (6,0)	0,791
КДО ЛЖ (мл)	215,0 (67,9)	212,4 (63,4)	0,842
КСО ЛЖ (мл)	146,1 (55,3)	143,5 (51,4)	0,807
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	111,4 (39,5)	107,3 (30,5)	0,571
ИКСО ЛЖ (мл/м ²)	75,3 (26,9)	72,0 (25,7)	0,450
ММ ЛЖ (г)	251,7 (67,1)	247,3 (72,0)	0,749
ИММ ЛЖ (г/м ²)	129,1 (32,7)	125,1 (35,9)	0,542
Е (см/сек)	59,6 (23,5)	65,4 (24,2)	0,417
А (см/сек)	70,1 (22,0)	57,8 (23,7)	0,099
Е/А	1,0 (0,6;1,7)	0,9 (0,7;1,6)	0,981
DT (мсек)	194,1 (66,3)	190,2 (61,7)	0,776
ЛП (мм)	44,9 (8,3)	45,5 (6,6)	0,712
ВИВР (мсек)	100,5 (39,6)	91,2 (26,2)	0,188

Одинаковой была средняя продолжительность ХСН, которая в обеих группах составила примерно 3 года. Группы не различались по исходным гемодинамическим параметрам: САД и ДАД, ЧСС, ФВ ЛЖ, а также основным показателям биохимического анализа крови. При первом обследовании АД в среднем оказалось равным 128,1/80,0 мм рт. ст. в группе небиволола и 128,6/82,4 мм рт. ст. в группе метопролола. Частота сердечных сокращений – 75,6 (10,8) и 77,5 (11,9) уд/мин соответственно. Не было различий между группами по показателю клинической тяжести ХСН – ШОКС по В.Ю. Марееву, а также исходно одинаковым было качество жизни пациентов обеих групп. Одинаковыми были также результаты теста 6-мин ходьбы. Так, пациенты группы небиволола преодолевали расстояние 136,1 (18,9) м, а пациенты группы метопролола – 135,7 (14,80) м; $p=0,911$. На момент включения в исследование более чем у половины пациентов в обеих группах наблюдения тяжесть ХСН соответствовала II ФК ХСН: в группе небиволола 63,2% и в группе метопролола 59,2% (табл. 2). В пределах нормы у всех больных были уровни в крови трансаминаз, электролитов, глюкозы и креатинина. В таблице 3 представлены данные инструментальных методов исследования, не выявившие достоверных различий между группами по ЭКГ и ЭхоКГ параметрам. ФВ ЛЖ составила в среднем 32,7 (6,7) % в группе небиволола и 33,0 (6,0) % в группе метопролола. Не различались между группами и другие показатели ЭхоКГ исследования. Сопоставимыми были и исходные значения маркеров обмена коллагена, жесткости артерий и ИР (табл. 4).

Таблица 5. Динамика основных клинических показателей в группах больных, получавших небиволол и метопролол

Показатель	Небиволол (n=57)		Δ, неб. дост.	Метопролол (n=49)		Δ, мет. дост.	P неб-мет
	Исходно	6 мес		Исходно	6 мес		
ЧСС, уд/мин	75,6 (9,8)	63,7 (6,4)	-11,9; <0,001	77,5 (11,9)	64,2 (7,6)	-13,3; <0,001	0,984
САД, мм рт. ст.	128,1 (18,3)	116,2 (9,2)	-10,9; <0,001	128,6 (16,0)	118,2 (11,8)	-10,4; <0,001	0,384
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (11,7)	72,2 (7,2)	-7,8; <0,001	82,4 (10,3)	74,3 (7,7)	-9,1; <0,001	0,185
6 мин ДХ, м	337,5 (69,3)	400,4 (62,8)	+62,9; <0,001	319,1 (78,6)	357,9 (70,6)	+38,7; <0,001	0,004
ШОКС, баллы	4,4 (2,7)	2,5 (1,4)	-1,9; <0,001	4,9 (3,0)	3,3 (1,8)	-1,6; <0,001	0,025
КЖ (МО), баллы	34,3 (17,0)	30,7 (15,0)	-3,6; 0,048	38,1 (16,2)	33,4 (13,1)	-4,7; 0,004	0,235

положительная динамика отмечалась в обеих группах больных и тяжесть ХСН у большинства пациентов соответствовала II ФК. В группе метопролола число пациентов с легким и умеренным I-II ФК ХСН увеличилось с 59,2 до 86,6% (+27,4%) и 4,4% достигли I ФК ХСН (бессимптомная ХСН). В группе небиволола число больных с I-II ФК ХСН возросло с 63,3 до 96,3% (+33%), при этом 20,4% больных достигли I ФК ХСН. Различия между группами были статистически значимы в пользу небиволола ($p=0,006$).

Динамика основных клинических показателей на фоне лечения небивололом и метопрололом представлена в таблице 5. Улучшение ФК ХСН подтвердилось статистически значимым уменьшением выраженности симптомов ХСН по ШОКС у пациентов обеих групп. Однако в группе лечения небивололом уменьшение баллов ШОКС было более значительным ($p=0,025$).

Еще одним объективным подтверждением улучшения клинического состояния больных в обеих группах оказались данные нагрузочного теста – дистанции 6-мин ходьбы. Прирост количества проходимых пациентами метров был статистически значимым в обеих группах, но большим у пациентов группы небиволола (62,9 м против 38,8 м), $p=0,004$.

Показатели качества жизни больных улучшались в обеих группах, и статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p=0,235$). Хорошо известно, что β-АБ не являются «средствами скорой помощи» для больных ХСН и их клиническая эффективность, как правило, проявляется в более поздние сроки. Поэтому умеренные изменения показателей качества жизни через 6 месяцев терапии, зарегистрированные в исследовании НЕМЕЗИДА, не должны вызывать удивления. Аналогичным образом по изменениям ШОКС не было выявлено достоверных различий между группами больных, принимавших небиволол или плацебо в исследовании ЕНЕСА [13]. В том же протоколе ЕНЕСА 24,6% пациентов улучшили ФК ХСН на одну позицию и 1,5% – на две (в сумме 26,1%, в сравнении с 27,4% в группе метопролола и 33,0% в группе небиволола в нашем исследовании). Некоторые различия можно объяснить тем, что в исследование ЕНЕСА включались пациенты старше 65 лет, в то время как в нашем исследовании средний возраст пациентов был менее 60 лет.

В другом исследовании [14], оценивавшем клиническую эффективность небиволола, метопролола и их комбинаций с каптоприлом в составе комплексной терапии 62 больных ИБС в возрасте 47–73 лет с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ ниже 45%, было показано, что включение небиволола улучшает клиническое состояние, качество жизни и увеличивает толерантность к физической нагрузке. На фоне 4-месячной терапии отмечалось достоверное снижение среднего ФК во всех трех группах (небиволола, метопролола и каптоприла), причем различия в динамике показателя между группой небиволола и группой каптоприла были достоверными. Значимо улучшилась балльная оценка по ШОКС во всех группах наблюдения и возросла переносимость нагрузки, что привело к достоверному увеличению дистанции в пробе с 6-мин ходьбой, но, в отличие от нашего исследования, различия между группами были недостоверными.

Также как и в нашем исследовании, качество жизни достоверно улучшилось только в первых двух группах пациентов, принимавших небиволол и метопролол, но статистической значимости различий между ними не выявлено.

Очень важной оказалась оценка динамики ЧСС и АД в процессе лечения, так как распространено утверждение, что ввиду очень высокой степени селективности небиволол может уступать другим β-АБ по антигипертензивной и антиахикардитической эффективности.

В течение всего периода наблюдения в нашем исследовании отмечалось статистически значимое снижение САД в обеих группах. Исходно и на протяжении исследования различия между группами по величине САД и ДАД были недостоверны. Систолическое АД снизилось со 128,1 (18,3) до 116,2 (9,2) мм рт. ст. в группе небиволола (-10,9 мм рт. ст.; $p<0,001$) и со 128,6 (16,0) до 118,2 (11,8) мм рт. ст. (-10,4 мм рт. ст.; $p<0,001$) в группе метопролола. Изменения ДАД были аналогичными. Статистически значимой разницы ДАД между группами не выявлено.

Изменения ЧСС в группах достигли статистической значимости через 6 мес лечения, когда ЧСС в группе небиволола уменьшилась с 75,6 (10,8) до 63,7 (6,4) уд/мин ($p<0,001$) – на 11,9 уд/мин (-15,7%) и в группе метопролола с 77,5 (11,9) до 64,2 (7,6) уд/мин ($p<0,001$) – на 13,3 уд/мин (-17,1%). Статистически разницы между

Таблица 6. Динамика основных гемодинамических показателей в группах больных, получавших небиволол и метопролол

Показатель	Небиволол (n=57)		Δ неб. дост.	Метопролол (n=49)		Δ, мет. дост.	P неб-мет
	Исходно	6 мес		Исходно	6 мес		
ФВ ЛЖ, %	33,0 (6,7)	39,1 (7,8)	+6,1; <0,001	33,2 (6,2)	38,8 (9,1)	+5,6; <0,001	0,741
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	111,4 (39,5)	109,4 (31,3)	-2,3; 0,768	107,3 (30,5)	107,4 (34,3)	+0,1; 0,728	0,596
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	75,3 (26,9)	71,6 (28,0)	-3,7; 0,025	72,0 (25,7)	69,0 (29,3)	-3,0; 0,043	0,499
ИММ ЛЖ, г/м ²	129,1 (32,7)	122,7 (32,6)	-6,4; 0,054	125,1 (35,9)	127,2 (46,9)	+2,1; 0,534	0,861
Е/А	1,2 (0,8)	1,3 (0,9)	+0,1; 0,364	1,2 (0,8)	1,4 (0,8)	+0,2; 0,142	0,656
Е см/сек	59,6 (23,5)	63,4 (21,0)	+3,8; 0,512	65,4 (24,2)	69,9 (25,1)	+4,5; 0,714	0,541
А см/сек	71,4 (21,0)	71,0 (25,3)	-0,4; 0,433	57,8 (23,7)	51,1 (23,1)	-6,7; 0,361	0,041
Δ ЛП, мм	44,9 (8,3)	43,7 (8,3)	-1,2; 0,165	45,5 (6,6)	46,4 (5,5)	+0,9; 0,045	0,048

группами ни на одном из визитов не было. Эти изменения ЧСС полностью соответствуют изменениям, полученным в крупных рандомизированных клинических исследованиях, доказавших положительное влияние β-АБ на прогноз больных ХСН. При применении метопролола (MERIT-HF) среднее снижение ЧСС составило 17,1%, при лечении бисопрололом (CIBIS-II) – 16,6%, на фоне карведилола (USCP) – 15,7% [4, 7, 8]. Несколько меньшее снижение ЧСС при терапии небивололом в исследовании SENIORS (-13%) [5] можно напрямую связать с обследованным контингентом больных (средний возраст 76,1 лет). На основании исследования НЕМЕЗИДА можно утверждать, что небиволол в эквивалентных дозах не уступает метопрололу по способности уменьшать ЧСС и контролировать АД у пациентов с ХСН.

Изменения показателей центральной и периферической гемодинамики при лечении небивололом и метопрололом представлены в таблице 6. Как видно из таблицы, в обеих группах отмечена четкая положительная динамика ФВ ЛЖ за время наблюдения. Отмечался статистически значимый прирост ФВ ЛЖ у пациентов обеих групп: на 6,1% в группе небиволола (p<0,001) и на 5,6% в группе метопролола (p<0,001). Различий между группами по этому показателю к моменту завершения исследования не было. Приблизительно такой же прирост ФВ ЛЖ наблюдался в исследовании ЕНЕСА в группе небиволола (на 6,51%: с 25,41 до 31,92%) по сравнению с группой плацебо (3,97%; p=0,027), и разница была статистически значима [13]. В крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENIORS оценивались эффективность и безопасность небиволола против плацебо у 2 128 больных ХСН в возрасте от 70 лет и старше. Прирост ФВ ЛЖ в группе небиволола был достоверно большим, чем в группе плацебо (+4,6%; 95%ДИ 1,3–7,9; p=0,008) [5]. Как видим, эти данные весьма близки к тем, что были получены в нашей программе. Возрастание ФВ ЛЖ было связано с достоверным уменьшением ИКСО ЛЖ в обеих группах лечения, в то время как объемы ЛЖ в диастолу уменьшались менее выражено и недостоверно (табл. 6).

Изменения ИММ ЛЖ носили разнонаправленный характер: при лечении небивололом отмечалось снижение этого показателя на 6,4 г/м² (p=0,054), а в группе метопролола он возрастал на 2,1 г/м² (p=0,573), хотя различия в динамике степени гипертрофии ЛЖ между группами не достигали статистической значимости (p=0,861). Сходная динамика степени гипертрофии ЛЖ отмечена и в других исследованиях [14].

В обеих группах отмечалась тенденция к увеличению скорости раннего диастолического наполнения Ve ЛЖ (с 59,6 (23,5) до 63,4 (21,0) см/с – в группе небиволола и с 65,4 (24,2) до 69,9 (25,1) см/с – в группе метопролола (p=0,541). Изменения соотношения Ve/Va, характеризующего структуру диастолического наполнения ЛЖ, были незначимыми в обеих группах больных. Не изменились также показатель DT – время замедления раннего диастолического наполнения и времени изоволюмического расслабления ЛЖ.

Хотя по данным трансмитрального доплеровского исследования выявить сколько-нибудь существенное воздействия исследованных β-АБ на структуру диастолы не удалось, параллельно изменениям степени гипертрофии миокарда менялась нагрузка и на левое предсердие. В группе лечения небивололом отмечалась тенденция к уменьшению размеров ЛЖ с 44,9 (8,3) до 43,7 (6,0) мм; (p=0,130), в то время как объем ЛП увеличивался на терапии метопрололом с 45,5 (6,6) до 46,4 (5,5) мл (p=0,045). Причем различия между группами достигали статистически значимых различий (p=0,048). Интересно, что скорость волны А, отражающей «предсердный вклад» в диастолическое наполнение ЛЖ, также уменьшалась при лечении метопрололом с 57,8 до 51,1 (p=0,541) см/с и не менялась в группе небиволола, причем и в этом случае различия в динамике между группами были статистически значимыми.

В исследовании SENIORS также изучались показатели трансмитрального доплеровского спектра в оценке диастолической функции у больных старше 70 лет с ХСН и ФВ ЛЖ не более 35%. Невиволол вызывал ускорение волны Е, при уменьшении отношения Е/А с 1,7 до 1,1

Таблица 7. Динамика показателей сосудистой жесткости в группах больных, получавших небиволол и метопролол

Показатель	Небиволол (n=57)		Δ, неб. дост.	Метопролол (n=49)		Δ, мет. дост.	P _{неб-мет}
	Исходно	6 мес		Исходно	6 мес		
СПВ, мм/сек	9,1 (2,8)	9,0 (2,5)	-0,1; =0,574	8,5 (4,2)	8,4 (3,7)	-0,1; =0,090	0,767
ИА	23,0 (11,0)	21,4 (9,3)	-2,4; 0,24	24,9; (10,0)	32,6; (12,7)	+7,3; 0,16	0,012
НА/ЧСС 75	18,9 (11,2)	15,7 (9,2)	-3,2; 0,04	20,9; (9,5)	26,6; (9,4)	+5,7; 0,18	0,009

[15]. Однако эти изменения не достигали степени статистической значимости и отсутствовали в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ более 35% [15]. Необходимо отметить, что в исследовании SENIORS у больных в возрасте старше 70 лет исходная степень нарушений диастолического наполнения ЛЖ была более выражена, чем в протоколе НЕМЕЗИДА (Е/А 1,7 против 1,0), что позволяло надеяться на более значимые сдвиги при лечении небивололом. Следует отметить, что большее влияние терапия β-АБ оказывает на систолическую функцию ЛЖ.

На основании данных, полученных в исследовании НЕМЕЗИДА, небиволол, по крайней мере, не уступает метопрололу по влиянию на ФВ ЛЖ и уменьшение размеров желудочка, больше снижает степень гипертрофии миокарда и разгружает левое предсердие, что проявляется уменьшением его объема и сохранением функции.

Важную роль в оценке функции сердца приобретает и сосудистый компонент, оцениваемый по СПВ, и расчет индекса внутриортального сопротивления сердечному выбросу в конце систолы за счет влияния отраженной волны (ИА).

В настоящем исследовании определение СПВ на плечелодыжечном сегменте не выявило достоверных изменений ни при применении метопролола, ни при лечении небивололом (табл. 7). В известной степени это оказалось неожиданным, поскольку хорошо известна способность небиволола обеспечивать расширение сосудов [16]. Имеются данные о снижении СПВ у больных АГ при лечении небивололом (в отличие от атенолола) [17]. С другой стороны, основным механизмом вазодилатации при применении небиволола является активация синтеза оксида азота [18].

Сосудорасширяющее действие суперселективного β-адреноблокатора небиволола связано с влиянием препарата на систему L-аргинин – оксид азота в эндотелии сосудов [19]. В исследованиях показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксид-синтетазы, что ведет к увеличению образования и высвобождения оксида азота из эндотелиальных клеток [20–23]. Предполагается несколько механизмов активации небивололом системы L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов – через стимуляцию β₂- или β₃-адренорецепторов сосудов, через стимуляцию серотониновых рецепторов типа 5-НТ1А или через взаимодействие с механизмами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами. [20–23]. Небиволол, как вещество с антиоксидантными

свойствами, по-видимому, также уменьшает инактивацию оксида азота свободными радикалами [22–24]. В результате уменьшения деградации оксида азота увеличивается его содержание в эндотелии. Этот механизм улучшает эндотелийзависимую дилатацию мелких артериол [25].

Интегральный же показатель СПВ отражает жесткость крупных сосудов (иными словами, степень уже произошедшего их ремоделирования). Этот параметр не меняется при 6-месячной терапии обоими β-АБ, но не связан напрямую с их способностью (или неспособностью) к вазодилатации.

У 40 пациентов (20 на небивололе и 20 на метопрололе) исследовалась величина внутриортального сопротивления сердечному выбросу (ИА) наиболее чувствительным методом аппланационной тонометрии. Ранее в исследовании ASCOT–CAFE было продемонстрировано, что препараты с сосудорасширяющей активностью (иАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов) снижают этот показатель, в то время как β-АБ – нет [26]. В недавних исследованиях было показано, что величина ИА может быть одним из факторов, определяющих течение ХСН, в особенности при нарушениях диастолического наполнения ЛЖ [27].

В нашем исследовании рассчитывался показатель ИА и проводилась его «нормализация» – выход на фиксированную ЧСС, равную 75 уд/мин. Как видно из таблицы 7, небиволол достоверно снижал сопротивление сердечному выбросу (нормализованный показатель ИА/ЧСС 75), в то время как при использовании метопролола этот показатель возрастал. Различия между группами были существенно значимыми. Таким образом, небиволол за счет дополнительных сосудорасширяющих свойств превосходит метопролол в способности снижать внутриортальное давление и сопротивление сердечному выбросу. По своему влиянию на ИА небиволол приближается к препаратам с сосудорасширяющим эффектом (в частности, к иАПФ).

В развитии и прогрессировании ХСН, помимо нейрогормональной гиперактивации, не менее существенную роль играют метаболические нарушения [28–30]. Причем, как доказано клиническими исследованиями, одним из наиболее часто встречающихся нарушений метаболизма при ХСН является нарушение обмена глюкозы [31, 32]. Инсулинорезистентность характеризуется снижением чувствительности тканей к действию инсулина [33]. Ее результатом является снижение утилизации глюкозы, которая проявляется нарушением толерантности

к нагрузке глюкозой, а при декомпенсации – развитием СД 2 типа [34]. В исследовании РЭМБО было показано, что само наличие ХСН является фактором, способствующим ухудшению утилизации глюкозы периферическими тканями, что и является причиной развития ИР [35].

Хорошо известно неблагоприятное влияние неселективных β -АБ на углеводный и липидный обмен, связанное с блокадой β_2 -рецепторов и повышением ОПСС. Следствием являются нарушение метаболизма глюкозы, предрасполагающее к развитию гипо- и гипергликемических состояний, снижение чувствительности тканей к инсулину и в некоторых случаях – торможение выработки инсулина поджелудочной железой. В меньшей степени эти побочные эффекты выражены у β_1 -селективных препаратов. В частности, в том же исследовании РЭМБО было показано, что применение бисопролола не требовало усиления гипогликемического контроля у больных ХСН и СД [36]. Одной из задач исследования НЕМЕЗИДА было подробное исследование метаболизма глюкозы у больных ХСН на фоне лечения небивололом и метопрололом.

Кроме концентрации глюкозы в плазме крови, определялась активность секреции инсулина и концентрация С-пептида. С-пептид является фрагментом молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются

в кровь в эквимолярных количествах, но поскольку время полураспада С-пептида в крови более продолжительно, чем у инсулина, соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. С-пептид биологически неактивен и подвергается относительно меньшей трансформации в печени. Уровень С-пептида является более стабильным индикатором секреции инсулина, чем быстро меняющийся уровень самого инсулина. Еще одним из преимуществ определения С-пептида является то, что он позволяет отличить эндогенный инсулин от инсулина, введенного в организм извне с инъекцией, так как, в отличие от инсулина, С-пептид не вступает в перекрестную реакцию с антителами к инсулину. Кроме того, одновременное определение содержания глюкозы и инсулина позволило рассчитать показатель ИР (по НОМА-IR). Результаты представлены в таблице 8.

По результатам нашего исследования, уровень глюкозы не менялся при лечении небивололом и имел тенденцию к увеличению при применении метопролола. Статистически значимых изменений уровня С-пептида (и инсулина) не было выявлено ни в одной из групп. Однако изменения были разнонаправленными: в группе метопролола средний уровень С-пептида имел тенденцию к повышению (с 3,6 до 4,0 нг/мл), а у пациентов, принимавших небиволол, наоборот, среднее зна-



ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ



5–6 ДЕКАБРЯ СЕРДЕЧНАЯ '2013 НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Международный выставочный центр «Крокус экспо»,
3 павильон, 4 этаж, 20 зал

Таблица 8. Динамика показателей метаболизма глюкозы и инсулинорезистентности у больных, получавших небиволол и метопролол

Показатель	Небиволол (n=57)		Δ, неб. дост.	Метопролол (n=49)		Δ, мет. дост.	P _{неб-мет}
	Исходно	6 мес		Исходно	6 мес		
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,7; 5,5]	5,2 [4,6; 6,7]	0; 0,674	5,0 [4,5; 5,5]	5,1 [4,7; 5,5]	+0,1; 0,087	0,674
С-пептид, нг/мл	4,0 [2,6; 6,9]	3,8 [2,5; 6,5]	-0,2; 0,274	3,6 [2,9; 5,1]	4,0 [2,9; 6,2]	+0,4; 0,151	0,676
Инсулин, μU/л	11,7 [5,2; 15,0]	11,1 [4,2; 14,5]	-0,3; 0,674	10,9 [5,8; 14,6]	12,1 [6,6; 16,8]	+1,2; 0,366	0,491
ИР (НОМА-IR)	2,70 [1,5; 5,0]	2,57 [1,5; 4,1]	-0,13; 0,133	2,42 [1,3; 5,0]	2,74 [1,3; 5,1]	+0,32; 0,143	0,027

чение С-пептида имело тенденцию к снижению (с 4,0 до 3,8 нг/мл). Таким образом, при лечении метопрололом имело место напряжение гормонально активной части поджелудочной железы для поддержания гомеостаза глюкозы, а при лечении небивололом – снижение нагрузки на островковые клетки поджелудочной железы. В итоге разнонаправленно менялся и показатель ИР. При применении небиволола средний показатель НОМА-IR снижался, а при лечении метопрололом возрастал. Причем по динамике этого показателя в процессе лечения группы статистически значимо различались. В группе лечения метопрололом у 16,3% больных повысился индекс НОМА-IR выше 2,8 ммоль/л, в то время как при лечении небивололом не было ни одного такого пациента.

Отрицательные метаболические эффекты неселективных β-АБ объясняются тем, что они вызывают спазм периферических сосудов и обуславливают снижение кровотока в системе микроциркуляции, что, в свою очередь, приводит к неадекватной утилизации глюкозы клетками мышц, развитию компенсаторной гиперинсулинемии, ИР и усугублению нарушений липидного и углеводного обмена [14, 37, 38]. Нарушение (снижение) эндотелийзависимой вазодилатации является одним из важных механизмов, лежащих в основе развития ИР [39]. Поэтому предпочтение отдается β-АБ с вазодилатирующим эффектом – небивололу и карведилолу.

Как показал ряд исследований, в отличие от других представителей группы β-АБ небиволол, действительно, не повышает ИР и уровень глюкозы крови и даже благоприятно влияет на эти метаболические показатели [37, 38, 40–43]. В сравнительном исследовании у больных АГ прием небиволола, в отличие от метопролола сопровождался статистически значимым уменьшением ИР (p=0,003) и повышал уровень адипопектина (p=0,04) [37]. Последним фактом также частично объясняется механизм положительного влияния небиволола на инсулиночувствительность периферических клеток, поскольку адипонектин, вырабатываемый в жировой ткани, оказывает ряд позитивных воздействий: повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, вызывает антиатерогенный эффект, обладает противовоспалительной активностью [37]. Подтверждают эти факты и результаты крупного клинического исследования SENIORS [5]. Лечение небиволо-

лом пожилых пациентов с ХСН не ассоциировалось с увеличением частоты развития СД; наоборот, была выявлена тенденция к снижению числа новых случаев диабета (1,8% случаев в год при приеме небиволола и 2,1% при приеме плацебо) [44]. Наши данные подтвердили, что в отличие от метопролола небиволол снижает ИР у больных ХСН.

Известно, что в миокарде при различных патологиях развиваются два основных процесса: гипертрофия кардиомиоцитов и прогрессирующее накопление фиброзной ткани в интерстиции [45, 46]. Причем если ранее акцент делался исключительно на состоянии кардиомиоцитов, то в последние годы пристальное внимание уделяют состоянию интерстиция. Известно, что фиброз нарушает электрические взаимоотношения кардиомиоцитов, разделяя их белками экстрацеллюлярного матрикса [47], делает желудочки более жесткими и нарушает как сокращение (систола), так и расслабление (диастола) [48]. Основные белки внеклеточного матрикса миокарда представлены коллагеном I (более 50%) и коллагеном III (10–45%). Клинические исследования показали, что обмен (синтез и распад) коллагена существенно нарушается при ХСН [49]. Но важную роль в этом процессе играет и нарушение метаболизма глюкозы. Инсулинорезистентность и СД существенно замедляют деградацию коллагена [50]. Это может приводить к нарастанию фиброза миокарда. Одними из основных биохимических маркеров баланса коллагена для оценки сердечно-сосудистого фиброза являются С-концевой пропептид проколлагена типа I (РІР) – маркер синтеза коллагена и С-концевая карбокси-терминальная телопептидаза коллагена типа I (СІТР) – маркер деградации коллагена [51]. Лечение, вызывающее реверсию фиброза, должно сопровождаться снижением РІР и/или повышением СІТР и снижением соотношения РІР/СІТР. Соответственно, при прогрессировании фиброза будут наблюдаться противоположные изменения. Результаты изменения этих показателей в исследовании НЕМЕЗИДА представлены в таблице 9. Как видно из таблицы, в группе лечения небивололом отмечено достоверное снижение уровня предшественника синтеза коллагена (РІР), при отсутствии изменений маркера его деградации (СІТР). При применении метопролола показатель РІР практически не менялся, а активность телопептидазы, ответственной за распад коллагена (СІТР), достоверно

Таблица 9. Динамика маркеров фиброза в группах больных, получавших небиволол и метопролол

Показатель	Небиволол (n=57)		Δ, неб. дост.	Метопролол (n=49)		Δ, мет. дост.	P неб-мет
	Исходно	6 мес		Исходно	6 мес		
РIP, нг/мл	84,9 [71; 96]	73,4 [62; 94]	-11,6; 0,016	77,9 [65; 100]	75,9 [67; 101]	-2,0; 0,434	0,371
СITP, нг/мл	0,37 [0,26; 0,49]	0,37 [0,19; 0,50]	0; 0,191	0,36 [0,29; 0,53]	0,30 [0,22; 0,50]	-0,06; 0,174	0,744
РIP/СITP	229 [119; 396]	198 [128; 311]	-31; 0,348	216 [105; 341]	253 [105; 341]	+37; 0,076	0,024
МНУП, пг/мл	734 [238; 1036]	718 [273; 1071]	-16; 0,272	613 [237; 1775]	770 [457; 2169]	+157; 0,272	0,025

снижалась. В итоге при лечении небивололом соотношение РIP/СITP имело тенденцию к снижению (уменьшению содержания коллагена в тканях), а при лечении метопрололом, напротив, тенденцию к росту (накоплению коллагена в тканях). Различия между группами были статистически значимы. Аналогичной была и динамика МНУП, маркера напряжения миокарда – минимальное снижение в группе небиволола при отчетливой тенденции к росту на фоне лечения метопрололом. Можно предположить несколько механизмов положительного влияния небиволола на степень фиброза миокарда: это и гемодинамическая разгрузка [18], и снижение сопротивления опорожнению ЛЖ [44, 52, 53], и улучшение метаболического профиля [44, 54], и, наконец, собственное антипролиферативное действие [55]. Таким образом, в отличие от метопролола, небиволол продемонстрировал способность к снижению степени фиброза миокарда и перегрузки ЛЖ у больных ХСН.

Из ЭКГ показателей изменения претерпел только интервал PQ, причем его удлинение было статистически значимым в обеих группах: со 164,7 (26,9) до 176,4 (23,3) мсек в группе небиволола и со 172,6 (30,3) до 178,9 (19,1)

мсек в группе метопролола. Различия между группами на протяжении всего времени наблюдения были статистически незначимыми.

Необходимо подчеркнуть, что за время наблюдения ни один из лабораторных показателей (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, калий, натрий) не претерпел существенных изменений и не отмечено статистически значимых внутри- и межгрупповых различий ни в одном из периодов лечения.

К моменту завершения исследования результаты лечения оценивались отдельно пациентами и врачами. Примерно в одинаковом проценте случаев пациенты обеих групп оценили эффективность терапии как удовлетворительную (46,3% в группе небиволола и 46,7% в группе метопролола). Эффективность терапии как хорошую в группе небиволола оценили почти вдвое больше пациентов: 31,5% против 17,8% в группе метопролола.

Что касается мнения врачей, то, по их оценке, в группе небиволола в 44,2% случаев эффективность терапии была хорошей и отличной, а в группе метопролола – в 26,7% случаев. Однако статистически значимо группы не различались.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11 (1):3–62.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119 (14):1977–2016.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33 (14):1787–1847.
4. CIBIS – II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353 (9146):9–13.
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, and 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):215–225.
6. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93 (9A): 35B-39B.
7. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353 (9169):2001–2007.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334 (21):1349–1355.
9. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med*. 2000;5 (1):49–53.
10. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C et al. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1996;19 (10):1138–1141.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostatis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28 (7):412–419.
12. Redon J. Cardio-metabolic effects of antihypertensive treatment. 5th International Meeting on Nitric Oxide «Nitric Oxide and its role in cardiovascular diseases». – Paris, 4–5 May, 2007. – P. 34–36.
13. 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):631–639.
14. Евдокимова А. Г., Радзевич А. Э., Терещенко О. И др. Небиволол в лечении ишемической болезни сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2004;47 (2):15–18.
15. Ghio S, Magrini G, Serio A et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction:

- results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2006; 27 (5):562–568.
16. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001;104 (5):511–514.
 17. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension*. 2004;44 (3):305–310.
 18. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar hemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2004;13 (Suppl 1):17–32.
 19. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs*. 2006;66 (10):1389–409.
 20. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective b1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004;22 (3):155–168.
 21. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. *Drugs*. 1999 Apr;57 (4):633–51.
 22. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs*. 2006;66 (10):1389–1409.
 23. Prisant LM. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker. *J Clin Pharmacol*. 2008;48 (2):225–239.
 24. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42 (10):1838–1844.
 25. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274 (3):1067–1071.
 26. Williams B, Lacy PS; CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 (8):705–713.
 27. Осмоловская Ю. Ф., Мареев В. Ю., Глечян А. М. и др. Артериальная жесткость и показатели эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла у пациентов ХСН с сохранной и сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (3):142–148.
 28. Налетов С. В., Валитова И. А. Фармакотерапевтический вектор обеспечения баланса нейрогормональных систем при хронической сердечной недостаточности. *Международный Медицинский Журнал*. 2002;8 (4):18–20.
 29. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail*. 1999;1 (2):127–131.
 30. Berard E. Metabolism and regulation of nitric oxide: a hard-to-control mediator. *Arch Pediatr*. 1997;4 (10):1004–1011.
 31. Амосова Е. Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения. *Лікування та діагностика*. 2000;2:7–12.
 32. Визир А. Д., Дунаев В. В., Березин А. Е., Крайдашенко О. В. Метаболический комплекс в лечении больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. *Укр. кард. Журн*. 1995;4:34–36.
 33. Никулина Т. Д., Войтович Н. С., Кармазина О. М. Метформін і профілактика серцево-судинних захворювань при метаболічному синдромі. *Укр. мед. Часопис*. 2000;2:65–70.
 34. Давыдов А. Л. Влияние метформина и манинила на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. Эндокринологии*. 2000;46 (3):10–13.
 35. Лапина Ю. В., Нарусов О. Ю., Мареев В. Ю. и др. Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОРЬБЕ с Сахарным Диабетом у больных ХСН (РЭМБО–СД ХСН) Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2007;8 (4):164–170.
 36. Лапина Ю. В., Петрухина А. А., Нарусов О. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения бета-блокатора биспролола в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Результаты исследования РЭМБО–СД ХСН*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;1 (4):45–53.
 37. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006;24 (3):591–596.
 38. Giugliano D, Acampora R, Marfella R 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;126 (12):955–959.
 39. Naruse M, Tanabe A, Takagi S et al. Insulin resistance and vascular function. *Nihon Rinsho*. 2000;58 (2): – 344–347.
 40. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292 (18):2227–2236.
 41. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 1997;11 (11):753–757.
 42. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens*. 1996;14 (4):489–494.
 43. Poirier L, Cléroux J, Nadeau A, Lacourcière Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19 (8):1429–1435.
 44. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*. 2007;67 (8):1097–1107.
 45. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 (1):20–23.
 46. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15 (4):264–272.
 47. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999;79 (1):215–262.
 48. Nicoletti A, Michel JB. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovasc Res*. 1999;41 (3):532–543.
 49. Klappacher G, Franzen P, Haab D et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol*. 1995;75 (14):913–918.
 50. Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes*. 1999;48 (7):1443–1447.
 51. Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation*. 1997;96 (8):2488–2492.
 52. Kamp O, Sieswarda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2003;92 (3):344–348.
 53. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail*. 2003;5 (5):621–627.
 54. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig*. 2007;27 (12):841–849.
 55. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36 (5 Suppl 1):S401–403.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 12/02/2013