

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ: ОСОБЫЕ СВОЙСТВА КАРВЕДИЛОЛА

Д.А. Напалков, Н.М. Сейдова  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Обсуждаются особенности механизмов действия и показания к применению карведилола. Рассматриваются его фармакологические свойства, не связанные непосредственно с  $\beta$ -адреноблокирующим действием. У карведилола обнаружены эффекты периферического вазодилататора, обусловленные сопутствующим антагонизмом к  $\alpha_1$ -адренорецепторам. Его особенностью является также способность связывать образующиеся свободные радикалы (эффект "ловушки"). Приведены данные контролируемых клинических исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность карведилола.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокаторы, карведилол,  $\alpha_1$ -адренорецепторы, антиоксидантное действие, хроническая сердечная недостаточность

*The features of the mechanisms of action and indications for use of carvedilol are discussed. Its pharmacological properties, not directly associated with  $\beta$ -adrenoblocking action, are considered. Carvedilol have peripheral vasodilator effect, caused by concomitant antagonism to  $\alpha_1$ -adrenoreceptors. Its special feature is the ability to bind free radicals (trapping phenomenon). The data for controlled clinical studies, which evaluated the efficacy and safety of carvedilol, are presented.*

**Key words:**  $\beta$ -blockers, carvedilol,  $\alpha_1$ -adrenergic receptors, antioxidant effect, chronic heart failure

**В** начале 1980-х гг. в научной печати впервые появились сведения о карведилоле – новом неселективном  $\beta$ -адреноблокаторе (БАБ) со свойствами периферического вазодилататора, обусловленными сопутствующим антагонизмом к  $\alpha_1$ -адренорецепторам. В начале 1990-х гг. группа исследователей из Филадельфии под руководством Feuerstein G. обнаружила антиоксидантные свойства карведилола, характер и выраженность которых позволили говорить о его существенном отличии от других БАБ. Было установлено, что БАБ III поколения карведилол является лекарственным средством с улучшенным клиническим профилем и дополнительными преимуществами, выделяющими его из данного класса лекарственных средств.

Карведилол не обладает внутренней симпатомиметической активностью и представляет собой рацемат двух энантиомеров (R- и S-форм). Блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов является следствием действия обоих энантиомеров, блокада  $\beta$ -адренорецепторов связана с эффектами S-формы. Особенностью карведилола является наличие в его молекуле карбазольной группы, определяющей уникальную относительно всех других БАБ способность препара-

та связывать образующиеся свободные радикалы (эффект "ловушки").

При исследовании антиоксидантной активности карведилола на различных экспериментальных моделях *in vitro* (мембранны миокардиоцитов, гомогенаты мозговой ткани, липопротеиды низкой плотности, эндотелиоциты) установлена его выраженная способность блокировать индуцируемые различными специфическими стимулами процессы липопероксидации [21]. Параллельно удалось установить, что при реализации антиоксидантного действия карведилола не происходит истощения клеточного пула естественных антиоксидантов –  $\alpha$ -токоферола (витамин Е) и глутатиона, вероятно из-за снижения потребности в расходовании этих субстратов.

В эквивалентных дозировках карведилол существенно превосходит пропранолол и метопролол в отношении предотвращения таких последствий экспериментального ишемического/реперфузионного повреждения миокарда, как его некроз, систолическая дисфункция, жизнеугрожающие аритмии [5]. Кроме того, в отличие от других БАБ карведилол оказывает местный противовоспалительный эффект, уменьшая инфильтрацию нейтрофилами поврежденной зоны за счет подавления экс-

пресии молекул адгезии, активируемой свободными радикалами [21].

В отличие от пропранолола карведилол предотвращает апоптоз миокардиоцитов, играющий важную роль в прогрессировании дисфункции декомпенсированного миокарда. Установлено, что карведилол угнетает индуцируемую свободными радикалами экспрессию апоптоз-индуцирующих белков: Fas – протеина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  [5].

В сравнительном исследовании с бисопрололом было показано, что карведилол снижает активность миелопероксидазы и угнетает свободно-радикальное окисление липидов [7].

Исследования, отражающие особенности механизма действия карведилола, представлены в таблице.

На 50-й ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology; ACC) были приведены результаты исследования по оценке клинической эффективности карведилола в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), свидетельствующие о благоприятном влиянии данного препарата на продолжительность и качество жизни пациентов.

В ходе исследований эффективности карведилола, проведенных в США,

Австралии и Новой Зеландии с участием около 800 пациентов с легкой и умеренной ХСН, было установлено, что данный препарат в значительной мере улучшает функциональное состояние больных, снижает общую смертность, а также частоту госпитализаций (Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, 1997).

В плацебо-контролируемом исследовании PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise, 1996) назначение карведилола 278 больным умеренной и тяжелой ХСН на 39 % снижало комбинированный риск смерти и госпитализации независимо от их причины и на 46 % – число случаев госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COPERNICUS показано, что карведилол на 35 % снижает общую смертность у крайне тяжелых больных ХСН III–IV функционального класса (ФК) [15]. В данном клиническом исследовании принимали участие 2289 пациентов, ФВ ЛЖ у которых была менее 25 %, несмотря на проводимую терапию. Пациенты были рандомизированы на две группы. Первую составили больные, получавшие в дополнение к

стандартной терапии ХСН карведилол, а вторую – плацебо.

У пациентов, получавших карведилол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 20 % уменьшилась частота госпитализаций по любой причине, на 26 % – вследствие обострения сердечно-сосудистых заболеваний, на 33 % – вследствие утяжеления ХСН. Назначение данного карведилола пациентам, находившимся на стационарном лечении, приводило к существенному сокращению (на 27 %) количества койко-дней. Больным, получавшим карведилол, реже назначались диуретики и инотропные средства.

Длительная терапия карведилолом снижала уровень смертности среди больных ХСН, частоту и длительность госпитализаций, улучшала качество жизни, замедляла прогрессирование заболевания, а также хорошо переносилась больными. Результаты данного исследования опровергли мнение о возможности неблагоприятного влияния карведилола на течение ХСН. Исследование COPERNICUS было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом карведилола по сравнению с плацебо.

Известно, что ХСН сопровождается изменением гемодинамических характеристик и структуры миокарда –

этот патологический процесс получил название “ремоделирование миокарда”. У больных ХСН, в течение двух лет постоянно принимавших карведилол, наблюдалось существенное уменьшение конечного систолического и конечного диастолического размеров ЛЖ, что свидетельствует о восстановлении сократительной способности миокарда и улучшении эвакуации крови из полости ЛЖ (Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, 1997).

Липофильность карведилола и метопролола дает им несомненные преимущества перед гидрофильными БАБ. Имеются убедительные доказательства того, что преимущественно липофильные БАБ снижают риск внезапной смерти, являющейся частым исходом у пациентов с ХСН.

В отличие от бисопролола и метопролола сукцината карведилол уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, а следовательно, посленагрузку на ЛЖ, что крайне важно у больных ХСН. Именно благодаря своему сосудорасширяющему действию карведилол улучшает сократительную функцию ЛЖ в большей степени, чем другие БАБ, например метопролол [23].

Также нетипичные для обычных БАБ свойства карведилола объясня-

Таблица Исследования, отражающие механизмы действия карведилола

Исследования	Механизм действия
Giugliano D., Acampora R., Marfella R. и соавт., 1997	Вазодилатация вследствие блокады $\alpha_1$ -адренорецепторов
Gilbert E.M., Abraham W.T., Olsen S. и соавт., 1996	Снижение уровня метаболизма норадреналина в тканях сердца
Giugliano D., Acampora R., Marfella R. и соавт., 1997	Снижение потребности миокарда в кислороде вследствие блокады $\beta$ -адренорецепторов
The Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, 1995	Влияние на гемодинамику: <ul style="list-style-type: none"> <li>повышение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ);</li> <li>снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС);</li> <li>увеличение ударного объема без влияния на сердечный индекс</li> </ul>
Eichstaedt H., Schroeder R.J., Auffermann W., 1992	Влияние на сердечное ремоделирование:
Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. и соавт., 2001	уменьшение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров
Cice G., Tagliamonte E., Ferrara L., 2000	Кардиопротективное действие: <ul style="list-style-type: none"> <li>уменьшение вариабельности ЧСС и интервала QT;</li> <li>антиоксидантное действие у больных с различными заболеваниями сердца и сосудов</li> </ul>
Rossig L. и соавт., 2000	Антиапоптозное действие <i>in vitro</i> и на экспериментальных моделях
Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. и соавт., 1998	Антипролиферативное действие в отношении гладкомышечных клеток крупных артерий <i>in vitro</i>
Dupont A.G., Van der Niepen P., Taeymans Y. и соавт., 1987	Улучшение почечного кровотока
Weber K., Bohmeke T., Van Der Does R., 1996	
Feuerstein G., Yue T.-L., Ma Xo L., 1998	Снижение уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли $\alpha$
CAPRICORN Investigators., 2001	
Munzel T., 1997	Антиаритмический эффект

ются его способностью блокировать  $\alpha_1$ -адренорецепторы. В частности, этот препарат вызывает вазодилатацию почечных и мозговых артерий, предотвращает вазоконстрикцию системных и коронарных артерий в условиях стресса и во время курения.

Установлено, что карведилол может предупреждать развитие толерантности к нитратам у больных ХСН. Это делает его БАБ первого ряда для лечения ХСН у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [17].

При сахарном диабете бисопролол, метопролол и другие БАБ уменьшают экскрецию альбумина с мочой пропорционально снижению уровня артериального давления. Напротив, антиальбуминурическое действие карведилола отчасти не зависит от его антигипертензивного эффекта и сравнимо с таковым у ингибиторов АПФ (ИАПФ), блокаторов AT1-рецепторов к ангиотензину, верапамила и индапамида.

Опубликованные в 1996 г. результаты исследования USCP (US Carvedilol Heart Failure Program) получили широкий резонанс среди кардиологов, поскольку выяснилось, что 6-месячный прием карведилола (на фоне базисной терапии ИАПФ и диуретиком) снижает количество смертельных исходов на 65 % (в т. ч. внезапной сердечной смерти на 56 %) в сравнении с клинически сопоставимой группой больных ХСН, принимавших в дополнение к ИАПФ и диуретику плацебо [15]. Ни в одном из многоцентровых исследований средства фармакотерапии ХСН не было зарегистрировано столь существенного улучшения выживаемости больных.

В исследовании CHRISTMAS впервые была продемонстрирована возможность “включения” в функционирование значительных по объему зон гиперированного миокарда на фоне длительного приема карведилола у пациентов с хронической коронарогенной систолической дисфункцией ЛЖ [3].

По данным мета-анализа 14 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, включивших около 2 тыс. больных, средний прирост ФВ ЛЖ под влиянием карведилола у больных ХСН достоверно (примерно вдвое)

превысил таковой на фоне терапии метопрололом CR/XL [14].

В исследовании COMET (317 центров 15 европейских стран – более 3000 пациентов со стабильной ХСН II–IV ФК по NYHA) было впервые проведено прямое сравнение карведилола и селективного БАБ II поколения метопролола в дозах, обеспечивающих эквивалентный антиадренергический эффект. При сроке наблюдения 58 месяцев карведилол на 17 % ( $p < 0,0001$ ) снижал риск смерти больных в сравнении с метопрололом, что обусловило средний “выигрыш” в расчетной продолжительности жизни на 1,4 года при максимальной продолжительности наблюдения пациентов до 7 лет [4].

На фоне терапии карведилолом у больных ХСН достоверно снижается масса миокарда ЛЖ и уменьшается степень митральной регургитации [13]. Совместное назначение карведилола с ИАПФ приводит к большему снижению гипертрофии ЛЖ, чем при лечении больных только ИАПФ [17].

В исследовании CAFE (Carvedilol in Atrial Fibrillation Evaluation) карведилол продемонстрировал аналогичный с дигоксином эффект у больных ХСН, имеющих фибрилляцию предсердий, а совместное назначение этих препаратов приводило к более адекватному контролю сердечного ритма, улучшению насосной функции сердца и уменьшению клинических проявлений ХСН [11].

В исследовании CARMEN напрямую сравнивались антиремоделирующие эффекты ИАПФ (эналаприла) и карведилола, а также их комбинации у 572 больных ХСН преимущественно II ФК. Наиболее эффективной в плане уменьшения конечного систолического объема ЛЖ оказалась комбинация этих препаратов. Однако неожиданным стало то обстоятельство, что у больных, получавших карведилол как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, наблюдалось обратное развитие процесса ремоделирования ЛЖ, чего не происходило на фоне монотерапии ИАПФ. Оказалось, что карведилол не только не уступает, но и превосходит ИАПФ по антиремодулирующему эффекту.

В исследовании CAPRICORN (163 центра, 17 стран, 1959 больных) добавление карведилола к рутинной терапии (аспирин, ИАПФ, нитраты) у больных систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ < 40 %) в острой фазе инфаркта миокарда и последующий его длительный прием (2 года и более) повышали выживаемость испытуемых на 23 %, снижая частоту возникновения нефатального инфаркта миокарда на 41 %. Кроме того, в этом исследовании был продемонстрирован выраженный антиремодулирующий эффект карведилола: в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда препарат препятствовал прогрессирующему увеличению конечного диастолического объема ЛЖ, способствовал уменьшению конечного систолического объема ЛЖ и росту ФВ ЛЖ [22]. В том же исследовании на фоне приема препарата показано значительное снижение частоты как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий в постинфарктном периоде, на основании чего постинфарктная дисфункция ЛЖ была зарегистрирована как показание к применению карведилола (2003).

В серии плацебо-контролируемых исследований было продемонстрировано, что в отличие от плацебо, метопролола и доксазозина прием карведилола больными ХСН ассоциируется со стойким сохранением цГМФ-зависимой сосудорасширительной реакции на нитроглицерин на фоне его постоянной инфузии [18].

Карведилол в отличие от других БАБ не вызывает дислипидемии, не увеличивает концентрацию триглицеридов и не уменьшает количество антиатерогенных липопротеидов высокой плотности, что объясняется его  $\alpha_1$ -адреноблокирующими свойствами [8].

В отличие от обычных  $\beta$ -адреноблокаторов карведилол не только не усугубляет, но, по некоторым данным, даже уменьшает выраженность инсулинерезистентности [10]. Способность карведилола блокировать  $\alpha_1$ -адренорецепторы делает его препаратом первого ряда для длительного лечения ХСН у больных с сопутствующим сахарным диабетом [9]. Антигипертензивный эффект карведилола

лола реализуется в основном за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов, он также улучшает почечный кровоток [18] и вызывает регресс гипертрофии ЛЖ [20].

В нашей работе (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Сеидова Н.М., 2010) было также продемонстрировано позитивное влияние карведилола на такой параметр ЭКГ, как микроальтернация зубца Т. Альтернация зубца Т (TWA) – это числовая характеристика изменений морфологии зубца, проявляющихся на ЭКГ в виде чередования комплексов QRS различных типов. При проведении тестов с физической нагрузкой TWA представляется как снижение амплитуды или полярности зубцов Т и изменение морфологии сегмента ST в различных комплексах. TWA отражает фазу деполяризации кардиомиоцитов и является одним из важных предикторов электрической нестабильности миокарда, независимым предвестником развития угрожающей жизни аритмии и внезапной сердечной смерти, в ряде случаев сопоставимым

с данными электрофизиологического исследования [2].

Известно, что терапия БАБ снижает амплитуду TWA. В исследовании Klingenberg и соавт. была изучена группа пациентов из 54 человек, в анамнезе имеющих пароксизмальную желудочковую тахикардию. У 12 пациентов выявлена TWA ( $9,1 \pm 5,8$  против  $8,5 \pm 5,7 \mu\text{V}$ ,  $p > 0,05$ ). После назначения БАБ отмечено уменьшение TWA на 35 % в группе метопролола (с  $7,9 \pm 6,0$  до  $4,9 \pm 4,2 \mu\text{V}$ ;  $p < 0,001$ ) и на 38 % – в группе сotalола (с  $8,6 \pm 6,8$  до  $5,4 \pm 2,3 \mu\text{V}$ ;  $p = 0,001$ ). У восьми пациентов с положительным TWA до лечения повторное измерение выявило отрицательные результаты [12].

Тем не менее в доступных литературных источниках нами не было найдено указаний на работы, в которых бы изучались возможность модулирования вариабельности сердечного ритма и влияние на феномен TWA у пациентов с начальными стадиями ХСН при помощи карведилола, что и послужило целью нашего исследования.

В наше рандомизированное исследование продолжительностью 6 месяцев были включены 84 пациента с ХСН I–II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ 45–55 %, в т. ч. 41 (48,8 %) мужчины и 43 (51,2 %) женщины. Средний возраст в целом по группе составил  $66,1 \pm 9,3$  года. Распределение больных в зависимости от ФК ХСН было следующим: I ФК – 36 (42,8 %), II ФК – 48 (57,2 %). У 46 (54,7 %) пациентов ХСН развилась на фоне артериальной гипертензии (АГ), в 38,2 % случаев (26 пациентов) – на фоне сочетания АГ и ИБС.

Критерии включения в исследование:

- ИБС и АГ с признаками ХСН I–II ФК по NYHA;
- ФВ ЛЖ 45–55 %;
- синусовый ритм 60 и более ударов в минуту;
- стабильное течение ХСН в течение последних 7 дней.

Не включались в исследование пациенты с ХСН III–IV ФК по NYHA, сахарным диабетом, инфарктом миокарда в течение последних 6 месяцев, нарушением мозгового кровообраще-

# Карведигамма

(Карведилол)®

неселективный бета и альфа 1-блокатор



**Двойная  
БЛОКАДА-  
Двойная  
ЗАЩИТА!**

**БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ**

**β + α1**

Карведигамма®

www.woerwagpharma.ru



подавляет активность  
ренин-ангиотензин-  
альдостероновой  
системы

снижает  
периферическую  
резистентность  
сосудов

Реклама

ния в течение последнего года, ХОБЛ, тяжелыми соматическими заболеваниями, кардиомиопатиями, миокардитами.

Среднесуточные дозы карведилола и метопролола составили  $36,8 \pm 8,3$  и  $51,7 \pm 13,8$  мг соответственно.

Средняя дневная ЧСС на фоне терапии карведилолом снижалась на 21,7 % ( $p < 0,001$ ), а вочные часы – на 14,2 % ( $p < 0,001$ ). В группе больных, получавших метопролол, средняя дневная ЧСС уменьшилась на 14,8 % ( $p < 0,01$ ), а вочные часы на 16,3 % ( $p < 0,05$ ). В группе больных, получавших карведилол, среднее количество одиночных желудочковых экстрасистол и желудочковых экстрасистол высоких градаций достоверно уменьшилось на 73,4 и 66 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

В группе пациентов, получавших метопролол, достоверно уменьшилось среднее количество одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) – на 66,2 и 50,0 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Пароксизмальные суправентрикулярные аритмии наблюдались у большинства больных исходно и сохранялись на фоне терапии БАБ. В группе карведилола среднее

число одиночных НЖЭ уменьшилось на 66,4 %, а парных НЖЭ – на 51,2 % ( $p < 0,05$ ). Нарушений проводимости выявлено не было.

Включение карведилола в схему лечения больных ХСН сопровождалось достоверно более выраженным по сравнению с метопрололом тартратом (54 против 47 %;  $p < 0,05$ ) уменьшением максимального показателя микроальтерации (TWA<sub>max</sub>) и микроальтерации при ЧСС 100 уд/мин (TWA ЧСС 100) в группе пациентов с TWA. Отмечена достоверность различия динамики показателей TWA<sub>max</sub> и TWA ЧСС 100 между группами карведилола и метопролола ( $p < 0,03$ ). У 2 пациентов с TWA на фоне приема карведилола в течение 6 месяцев при повторном исследовании положительная альтернация зубца Т исчезла.

Исследование показало, что карведилол в несколько большей степени, чем метопролол, оказывал позитивное влияние на TWA, являющуюся фактором риска аритмических осложнений и внезапной смерти у пациентов с ХСН.

Таким образом, карведилол стоит в ряду наиболее эффективных препара-

тов класса БАБ, в настоящее время применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат способен снижать общее периферическое сосудистое сопротивление и улучшать кровоток в почках путем блокады  $\alpha$ -адренорецепторов гладкомышечной мускулатуры сосудов и юкстагломеруллярного аппарата почек. Карведилол может способствовать улучшению липидного профиля, повышая чувствительность тканей к инсулину. Препарат способен уменьшать микроальбуминурию, что дополняет его преимущества перед традиционными БАБ у пациентов с сахарным диабетом. Карведилол является одним из немногих БАБ, улучшающих отдаленный прогноз пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. При длительном использовании карведилола у больных ХСН наблюдается наиболее выраженное снижение смертности, в т. ч. от жизнеугрожающих аритмий.

В настоящее время на российском рынке присутствуют несколько генериков карведилола, к числу которых относится, в частности, препарат Карведигамма (Вёрг Фарма, Германия).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arumanayagam M, Chan S, Tong S, et al. Antioxidant properties of carvedilol and metoprolol in heart failure: a double-blind randomized controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:48–54.
2. Bloomfield DM, Steinman RS. Microvolt T Wave Alternans Distinguishes Between Patients Likely and Patients Not Likely to Benefit From Implanted Cardiac Defibrillator Therapy. *Circulation*. 2004;110: 1885–89.
3. CHRISTMAS: principal results. Basel, F.Hoffman La Roche Ltd. 2002;15.
4. COMET: principal results. F. Hoffman La Roche Ltd., Bazel. 2003;5.
5. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471–79.
6. Feuerstein G, Yue TL, Ma Xo L, et al. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(1):17–24.
7. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–77.
8. Gao F, Chen J, Lopez BL, et al. Comparison of bisoprolol and carvedilol cardioprotection in a rabbit ischemia and reperfusion model. *Eur J Pharmacol* 2000;406:109–16.
9. 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 randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955–59.
10. Gress T, Nieto F, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905–12.
11. Jakob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489–94.
12. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944–51.
13. Klingenheben T, Gronefeld G, Li YG, et al. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2013.
14. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83:1201–05.
15. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: Results of meta-analysis. *Am Heart J* 2001;141:899–907.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *U.S.*

- Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
17. Remme WJ. Should ACE inhibition always be first-line therapy in heart failure? Lessons from the CARMEN study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:107–09.
18. Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of carvedilol on the prevention of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1468.
19. Weber K, Bohmeke T, Van Der Does R, et al. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hyper-tensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:113–17.
20. Weglicki WD. The antioxidative and anti-proliferative effects of carvedilol. *Beringer Mannheim GmbH Ed.* 1994;31.
21. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect of survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III). *Circulation* 2005;12:2426–35.
22. Yue TL, Wang X, Gu JL, et al. Carvedilol, a new vasodilating ( $\beta$ -adrenoreceptor blocker, inhibits oxidation of low-density lipoproteins by vascular smooth muscle cells and prevents leucocyte adhesion to smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:1442–49.
23. Подзолков В.И., Напалков Д.А., Винниченко О.Н. Карведилол – эффективное средство лечения сердечной недостаточности и артериальной гипертензии // Фарматека 2007. № 101(6). С. 27.
24. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С. и др. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведипола // Кардиология 2006. № 12. С. 63–72.

## Информация об авторах:

**Напалков Дмитрий Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, ученый секретарь Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

E-mail: dminap@mail.ru;

**Сиддова Наргиз Миралламовна** – аспирант кафедры факультетской терапии № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Тел. 8 (499) 248-62-22