

Краткосрочное применение симвастатина при сердечной недостаточности ишемической этиологии с низкой фракцией выброса: отсутствие влияния на изменения содержания N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида

И.Н. СМЕТАНИНА, Н.А. ВАУЛИН, В.П. МАСЕНКО, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Short Term Simvastatin Use in Patients With Systolic Heart Failure of Ischemic Origin Did Not Preclude Elevation of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Level

I.N. SMETANINA, N.A. VAULIN, V.P. MASENKO, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine, Center of Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 119828 Moscow, Russia

Влияние статинов на уровень натрийуретических пептидов, в частности N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), у больных с сердечной недостаточностью не изучено. *Цель.* Оценить изменения уровня NT-proBNP при краткосрочном применении симвастатина у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) и хронической систолической сердечной недостаточностью (ХСН). *Материал и методы.* Включены 70 больных КБС и ХСН II—IV функционального класса по NYHA с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 35% и меньше, ранее не принимавших статины. После 1 мес стандартной терапии ХСН («период стабилизации») больные рандомизированы к открытому приему симвастатина 40 мг/сут ($n=36$) в дополнение к основному лечению или в группу контроля ($n=34$). У 65,1% больных (65,6 и 64,5% в группах статина и контроля соответственно) в период стабилизации были впервые применены β -блокаторы, либо была изменена их доза. При включении и через 4 мес измеряли уровни липидов, NT-proBNP, показатели систолической и диастолической функции ЛЖ (эхокардиография). В окончательный анализ вошли данные 63 больных — 32 из группы статина и 31 из группы контроля. *Результат.* Группы не различались по исходным характеристикам. Добавление статина к стандартной терапии привело к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (–42%) и триглицеридов (–14%). Изменения других показателей были схожими в обеих группах, включая увеличение уровня NT-proBNP (от 541 до 1082 фмоль/мл, $p<0,0001$ в группе контроля и от 640 до 1120 фмоль/мл, $p<0,0001$ в группе статина). Отмечены достоверные корреляции между исходными уровнями NT-proBNP и ФВ, конечным систолическим объемом ЛЖ, классом ХСН, уровнем креатинина сыворотки крови. Наблюдение за больными продолжалось в течение 1 года. Более высокий исходный уровень NT-proBNP был достоверно связан с большей частотой госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН на протяжении 1 года. *Вывод.* В группе больных с систолической ХСН ишемической этиологии с обычными соотношениями между характеристиками тяжести ХСН и исходными значениями NT-proBNP краткосрочное применение симвастатина привело к ожидаемому снижению ХС ЛНП, но было связано с повышением NT-proBNP, наблюдавшемся и в группе контроля, что, по-видимому, обусловлено активизацией терапии β -блокаторами в обеих группах.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; симвастатин; мозговой натрийуретический пептид.

Effect of statins on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with heart failure has not been well elucidated. *Purpose.* To assess changes of NT-proBNP during short term use of simvastatin in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic systolic heart failure. *Patients and methods.* Statin naive patients ($n=70$) with coronary heart disease (CHD), NYHA class II—IV heart failure and LV ejection fraction (EF) 35% or less after correction of treatment and 1 month of stabilization on standard therapy were randomized to open simvastatin 40 mg/day ($n=36$) or no statin ($n=34$). In 65.1% of pts (65.6 and 64.5% in statin and control groups, respectively) beta-blockers were either initiated or their dose was corrected during «stabilization» phase of the study. Blood plasma lipids, NT-proBNP were measured and echocardiography carried out at randomization and in 4 months. Seven patients were not restudied and analysis included data from 32 (statin) and 31 (control) patients. *Results.* Baseline characteristics of groups were similar. Addition of statin to standard therapy was associated with lowering of low density lipoprotein cholesterol (–42%) and triglycerides (–14%). Changes of other parameters were similar in both groups including equal increases of NT-proBNP (from 540.9 to 1082.2 fmol/ml, $p<0.0001$, and from 639.6 to 1119.72 fmol/ml, $p<0.0001$, in control and simvastatin group, respectively). Baseline NT-proBNP correlated negatively with ejection fraction and positively with left ventricular dimensions, heart failure class and blood serum creatinine. The patients were followed for 1 year. Baseline NT-proBNP level was related to hospitalizations because of heart failure exacerbation during this year. *Conclusion.* In a group of patients with systolic heart failure due to CHD and trivial relationships between baseline NT-proBNP level and characteristics of heart failure severity short term simvastatin use caused expected LDLCH lowering but was associated with NT-proBNP increase equal to that observed in control group. Rise of NT-proBNP in both groups was probably related to activation of beta-blocker therapy.

Key words: heart failure; ischemic heart disease; simvastatin; brain natriuretic peptide.

Сердечные натрийуретические пептиды В-типа — мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — являются

маркерами хронической сердечной недостаточности (ХСН) и факторами прогноза при этом состоянии. Предполагается также, что изменения уровней этих пептидов в крови могут быть использованы для характеристики эффективности лечения ХСН. В последнее время активно изучаются эффекты включения статинов в комплекс лечебных вмешательств при ХСН. Сведения об изменении уровней натрийуретических пептидов, в частности NT-proBNP, во время приме-

нения статинов у больных с ХСН немногочисленны и противоречивы [1–3].

Нами изучено влияние краткосрочного применения симвастатина у больных с ХСН ишемической этиологии с низкой фракцией выброса (ФВ) на некоторые клинические, гемодинамические и биологические показатели [4]. В настоящем сообщении представлены данные об изменениях NT-proBNP, наблюдавшихся в этом исследовании.

Материал и методы

Отбор больных, протокол исследования, методы анализа подробно описаны ранее [4]. В исследование были включены 70 больных коронарной болезнью сердца с ХСН II–IV функционального класса по NYHA и ФВ левого желудочка (ЛЖ) 35% и меньше без эпизодов обострения ХСН в течение предшествовавшего 1 мес. После 1 мес стандартной терапии ХСН («период стабилизации») больные были рандомизированы в 2 группы: 36 — в группу, в которой к основному лечению был добавлен симвастатин (40 мг/сут), 34 — в контрольную группу. Активная часть исследования (применение симвастатина) продолжалась 4 мес. При включении в исследование и через 4 мес оценивали клиническое состояние

больных, показатели общего и биохимического анализов крови, измеряли уровни липидов, NT-proBNP (ELISA, Biomedica), С-реактивного белка (С-РБ) высокочувствительным методом и фактора некроза опухоли (ФНО- α), показатели систолической и диастолической функции ЛЖ методом эхокардиографии (аппарат Vivid 7, GE). Показатели диастолической функции ЛЖ (отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения — E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения — DT, время изоволюмического расслабления — UVRT) были оценены у больных с синусовым ритмом. При анализе выделены нерестриктивный и рестриктивный типы диастолической дисфункции в зависимости от значений характеристик трансмитрального кровотока: 1) нерестриктивный тип, если E/A < 1 или E/A = 1–2 при DT > 140 мс; 2) рестриктивный тип, если E/A > 2 или E/A = 1–2 при DT < 140 мс.

Наблюдение за больными продолжалось в течение 1 года.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 5.0. Результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение или медиана и 25-й и 75-й перцентили для количественных величин и как процент от общего числа больных для категориальных переменных. Для сравнения непрерывных и категориальных величин использовались *t*- и χ^2 -тесты, критерии Манна–Уитни и

Таблица 1. Исходная характеристика больных

Показатель	Все больные (n=63)	Контроль (n=31)	Симвастатин (n=32)	<i>p</i>
Возраст, годы	65,6±8,9	65,5±9,2	65,8±8,7	нд
Мужчины, %	79	81	78	нд
Класс ХСН по NYHA	2,7±0,6	2,7±0,6	2,6±0,6	нд
ФВ, %	28,9±5,2	29,4±4,7	28,5±5,7	нд
Лечение				
Ингибиторы АПФ	63 (100%)	31 (100%)	32 (100%)	нд
β -Адреноблокаторы	59 (94%)	28 (90%)	31 (97%)	нд
Мочегонные препараты	69 (94%)	29 (94%)	30 (94%)	нд
Спиронолактон	52 (83%)	28 (90%)	24 (75%)	нд
Дигоксин	12 (19%)	5 (16%)	7 (22%)	нд
Лабораторные данные				
NT-proBNP, фмоль/мл	599 (329; 1092)	541 (371; 920)	640 (327; 1333)	нд
Креатинин, мкмоль/л	114,0±33,3	113,6±34,1	114,3±33,1	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,82±0,97	3,76±0,99	3,88±0,96	нд
ТГ, ммоль/л	1,39±0,78	1,41±0,93	1,37±0,60	нд
С-РБ, мг/л	2,64 (1,11; 5,71)	4,25 (1,88; 6,80)	1,64 (0,91; 3,64)	0,01
ФНО- α , пг/мл	0,96 (0,60; 1,42)	0,96 (0,50; 1,52)	0,94 (0,68; 1,27)	нд
Данные ЭхоКГ				
КДО, мл	189 (161; 221)	189 (161; 218)	190 (162; 222)	нд
КСО, мл	136 (117; 151)	137 (117; 147)	133 (115; 165)	нд
Синусовый ритм	n=48	n=24	n=24	
E/A	0,94 (0,68; 1,53)	0,85 (0,66; 1,35)	0,97 (0,74; 1,85)	нд
DT, мс	228,72±76,32	228,60±66,38	228,84±86,58	нд
UVRT, мс	155,24±36,53	159,40±39,25	151,08±33,90	нд

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; КДО — конечный диастолический объем ЛЖ; КСО — конечный систолический объем ЛЖ. ХС ЛНП рассчитан для больных с уровнем ТГ < 4,5 ммоль/л (n=62; группа контроля n=30, группа статина n=32).

Вилкоксона. Для выявления взаимосвязей признаков проводился непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика группы больных. В окончательный анализ вошли данные 63 больных — 32 из группы статина и 31 из контрольной группы. Характеристика этих больных приведена в табл. 1. Не было статистически значимых различий между группами контроля и симвастатина по демографическим показателям, тяжести ХСН, лечению, показателям систолической и диастолической функции ЛЖ, уровням липидов, ФНО- α . Больные, рандомизированные в контрольную группу, имели достоверно большие значения С-РБ.

Медиана значений NT-proBNP составила 599 (329–1092) фмоль/мл. По исходному уровню NT-proBNP группы симвастатина и контроля не различались (см. табл. 1).

Исходные уровни NT-proBNP и показатели функции ЛЖ. Отмечены достоверные корреляции между исходными уровнями NT-proBNP и показателями, характеризующими систолическую и диастолическую функции ЛЖ: ФВ, конечным систолическим объемом, степенью тяжести митральной недостаточности, временем изоволюмического расслабления ЛЖ (табл. 2). Кроме того, установлены прямые корреляции между величиной NT-proBNP и тяжестью ХСН ($r=0,44$; $p=0,0002$), возрастом больных ($r=0,27$; $p=0,031$) и уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,29$; $p=0,020$).

Изменения NT-proBNP за 4 мес. Через 4 мес отмечено статистически достоверное повышение уровня NT-proBNP как в группе больных, получавших симвастатин, так и контрольной группе (табл. 3).

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между исходными уровнями NT-proBNP и показателями функции ЛЖ

Показатель	NT-proBNP ($n=63$)	
	r	p
ФВ	-0,28	0,028
КСО	0,29	0,024
КДО	0,24	0,063
Степень МР	0,29	0,019
IVRT	-0,43	0,002

Примечание. МР — митральная регургитация.

Таблица 3. Изменения NT-proBNP и некоторых других показателей за 4 мес

Показатель	Контроль ($n=31$)		p	Симвастатин ($n=32$)		p
	исходно	через 4 мес		исходно	через 4 мес	
NT-proBNP, фмоль/мл	541 (371; 920)	1082 (828; 1607)	0	640 (327; 1333)	1120 (863; 1568)	0
Класс ХСН по NYHA	2,7 \pm 0,6	2,6 \pm 0,8	нд	2,6 \pm 0,6	2,4 \pm 0,6	нд
ФВ, %	29,4 \pm 4,7	33,5 \pm 4,0	0	28,5 \pm 5,7	34,2 \pm 5,0	0
КДО, мл	189 (161; 218)	173 (148; 226)	нд	190 (162; 222)	183 (151; 214)	нд
КСО, мл	137 (117; 147)	120 (91; 154)	0,001	133 (115; 165)	117 (98; 144)	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76 \pm 0,99	3,73 \pm 0,88	нд	3,88 \pm 0,96	2,24 \pm 0,77	0
ТГ, ммоль/л	1,41 \pm 0,93	1,33 \pm 0,50	нд	1,37 \pm 0,60	1,11 \pm 0,40	0,004

Только у 9 (14%) из 63 больных уровень NT-proBNP снизился или существенно не изменился (не более чем на 10% от исходного). Результаты сравнения этих больных с больными, у которых было отмечено повышение NT-proBNP более чем на 10% от исходного ($n=54$; 86%), представлены в табл. 4. У больных со сниженным уровнем NT-proBNP было выше исходное содержание креатинина в сыворотке крови ($p=0,032$). Достоверных различий по другим изучавшимся характеристикам — лечению, классу NYHA, показателям систолической и диастолической функции ЛЖ, АД, ЧСС, уровню липидов, С-РБ, ФНО- α не было (см. табл. 4).

Те или иные признаки диастолической дисфункции сердца были обнаружены у всех больных. В небольшой группе больных с признаками рестриктивного типа диастолической дисфункции ($n=8$) уровень NT-proBNP был выше, чем у больных с нерестриктивным типом ($n=40$), причем при обследовании через 4 мес это различие оказалось достоверным ($p=0,039$) (табл. 5).

NT-proBNP и β -адреноблокаторы. β -Адреноблокаторы принимали 94% больных, при этом 65,1% больных (65,6% в группе статина и 64,5% в контрольной группе) в период стабилизации β -адреноблокаторы были назначены впервые либо была изменена их доза. У больных, принимавших β -адреноблокаторы ($n=59$), повышение уровня NT-proBNP за 4 мес было высокодостоверным ($p < 0,0001$). Однако уровень NT-proBNP повысился и у всех 4 больных, которые β -адреноблокаторов не получали.

NT-proBNP и клинические события. Среди больных с исходными значениями NT-proBNP, равными медиане или превышавшими ее (>599 фмоль/мл; $n=32$), в сравнении с больными с исходными значениями NT-proBNP ниже медианы ($n=31$) за 1 год наблюдения было отмечено больше случаев госпитализации по поводу ухудшения ХСН (соответственно 40 и 16%; $n=0,046$). Достоверного различия по сердечно-сосудистой смертности за период наблюдения между этими больными не было выявлено (соответственно 13 и 19%; $p=0,733$).

В табл. 6 приведены медианы значений NT-proBNP исходно и через 4 мес у больных с неблагоприятными событиями и без них за 1 год наблюдения. У больных с эпизодами декомпенсации ХСН, приведшими к госпитализации, были отмечены достоверно более высокие значения NT-proBNP как исходно, так и через 4 мес по сравнению с больными, не подвергавшимися госпитализации.

Таблица 4. Сравнение групп больных с разной динамикой уровня NT-proBNP

Показатель	NT-proBNP снизился или не изменился [*] ; n=9 (14%)	NT-proBNP увеличился; n=54 (86%)	p
Класс ХСН по NYHA:			
исходно	3,0±0,5	2,6±0,6	нд
через 4 мес	2,8±0,4	2,5±0,8	нд
ФВ, %:			
исходно	26,6±7,3	29,3±4,8	нд
через 4 мес	32,5±4,0	34,1±4,6	нд
Лечение			
Статины	6 (67%)	26 (48%)	нд
Ингибиторы АПФ	9 (100%)	54 (100%)	нд
β-Адреноблокаторы	9 (100%)	50 (93%)	нд
Мочегонные препараты	9 (100%)	50 (93%)	нд
Спиронолактон	7 (78%)	45 (83%)	нд
Дигоксин	2 (22%)	10 (19%)	нд
Лабораторные данные			
Креатинин, мкмоль/л	135,9±38,4	110,3±31,3	0,032
ХС ЛНП, ммоль/л	3,72±0,90	3,84±0,98	нд
С-РБ, мг/л	2,54 (1,21; 2,91)	2,96 (1,11; 5,80)	нд
ФНО-α, пг/мл	1,10 (0,90; 1,42)	0,92 (0,50; 1,42)	нд
Данные ЭхоКГ			
КДО, мл	173 (171; 225)	190 (161; 218)	нд
КСО, мл	136 (113; 189)	136 (117; 150)	нд

Примечание. * — колебался в пределах ±10%.

Таблица 5. Сравнение уровня NT-proBNP у больных с нерестриктивным и рестриктивным типами диастолической дисфункции

Показатель	Нерестриктивный тип		Рестриктивный тип		p
	Исходно n=40	Через 4 мес n=41	Исходно n=8	Через 4 мес n=7	
NT-proBNP, фмоль/мл	513 (316; 778)		1121 (531; 1677)		нд
NT-proBNP, фмоль/мл	947 (779; 1503)		2016 (1120; 3517)		0,039

Таблица 6. Сравнение групп больных с неблагоприятными событиями и без них (1 год наблюдения)

Показатель	Госпитализация из-за ХСН		Отсутствие госпитализации из-за ХСН		p
	(n=17)		(n=45)		
NT-proBNP, фмоль/мл:					
исходно	920 (592; 1204)		485 (310; 701)		0,021
через 4 мес	1520 (1120; 2075)		982 (799; 1474)		0,004
	Умершие (n=10)		Выжившие (n=52)		p
NT-proBNP, фмоль/л:					
исходно	567 (463; 1058)		613 (327; 1052)		нд
через 4 мес	1313 (1062; 2197)		1054 (815; 1573)		нд

Обсуждение

Обнаружение корреляций между NT-proBNP и показателями, характеризующими систолическую и диастолическую функции ЛЖ, более высокий уровень пептида у больных с признаками рестриктивного типа диастолической дисфункции ЛЖ соответствуют данным литературы [5, 6]. Полученные нами результаты согласуются и со сведениями о том, что уровень

NT-proBNP повышается с возрастом больных и при наличии почечной недостаточности. Отмеченная связь между исходным уровнем NT-proBNP и неблагоприятными событиями (госпитализациями по поводу ухудшения ХСН) также соответствует установленным ранее фактам [7–9]. Таким образом, составившая материал исследования выборка больных ХСН характеризовалась обычными для этого состояния взаимоотноше-

ниями уровней NT-proBNP и клинических и гемодинамических характеристик.

В этой выборке, несмотря на уменьшение в обеих группах (статины и контроля) функционального класса ХСН, диастолического и систолического объемов ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ, произошло статистически достоверное повышение уровней NT-proBNP. Это повышение превзошло характерную для этого показателя биологическую и аналитическую изменчивость [10, 11].

Возможное объяснение такого результата — начало применения или увеличение доз β -адреноблокаторов, практически совпавшее с началом исследования. Известно, что прием β -адреноблокаторов может привести к повышению уровней натрийуретических пептидов в крови [12–14], причем это повышение, по разным данным, отмечалось на протяжении 6 мес после начала терапии β -адреноблокаторами [15, 16]. При более длительных сроках наблюдения происходило снижение уровня BNP [17–19].

Во встретившихся нам работах [1–3] статины либо снижали уровень BNP, либо не влияли на него. В нашем исследовании симвастатин не оказал существенного влияния на уровень NT-proBNP (по сравнению с контрольной группой).

Выводы

1. Краткосрочное (4 мес) применение симвастатина у больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и низкой фракцией выброса левого желудочка не сопровождалось изменениями уровня NT-proBNP, отличавшимися от его изменений в контрольной группе.

2. Повышение уровня NT-proBNP в обеих группах, возможно, обусловлено активизацией терапии β -адреноблокаторами.

3. Более высокий исходный уровень NT-proBNP был достоверно связан с большей частотой госпитализаций по поводу прогрессирования хронической сердечной недостаточности на протяжении 1 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abulhul E., Spiers P., O'Loughlin C. et al.* Statin therapy in patients with heart failure and normal cholesterol reduces brain natriuretic peptide. Eur Soc Cardiol Congress 2005; Abstract P1 065.
2. *Node K., Fujita M., Kitakaze M. et al.* Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2003;108:839–843.
3. *Bleske B.E., Nicklas J.M., Bard R.L. et al.* Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level. J Am Coll Cardiol 2006;47:338–341.
4. *Сметанина И.Н., Ваулин Н.А., Масенко В.П., Грацианский Н.А.* Краткосрочное применение симвастатина при сердечной недостаточности ишемической этиологии с низкой фракцией выброса: уровни липидов, маркеры воспаления, показатели систолической и диастолической функции сердца. Кардиология 2006;5:44–49.
5. *de Denus S., Pharand C., Williamson D.R.* Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone. Chest 2004;125:652–668.
6. *Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A. et al.* Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710–1718.
7. *de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H.* B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003;362:316–322.
8. *Maisel A.* B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? Circulation 2002;105:2328–2331.
9. *Hartmann F., Packer M., Coats A.J. et al.* Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. Circulation 2004;110:1780–1786.
10. *Bruins S., Fokkema M.R., Römer J.W. et al.* High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. Clin Chem 2004;50:2052–2058.
11. *Wu A.H., Smith A., Wiecek S. et al.* Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 2003;92:628–631.
12. *Davis M.E., Richards A.M., Nicholls M.G. et al.* Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. Circulation 2006;21:977–985.
13. *The RESOLVD Investigators.* Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. Circulation 2000;101:378–384.
14. *Luchner A., Burnett J.C., Jougasaki M. et al.* Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. J Am Coll Cardiol 1998;32:1839–1844.
15. *Persson H., Andréasson K., Kahan T. et al.* Neurohormonal activation in heart failure after acute myocardial infarction treated with beta-receptor antagonists. Eur J Heart Fail 2002;4:73–82.
16. *Sanderson J.E., Chan W.W., Hung Y.T. et al.* Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B-type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomized comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker. Br Heart J 1995;74:502–507.
17. *Fung J.W., Yu C.M., Yip G. et al.* Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. Am J Cardiol 2003;92:406–410.
18. *Frantz R.P., Olson L.J., Grill D. et al.* Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. Am Heart J 2005;149:541–547.
19. *Stanek B., Frey B., Hülsmann M. et al.* Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;38:436–442.

Поступила 30.05.06