

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА, ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.М. Карамова, Н.Х. Хафизов, О.В. Рассказова
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью

А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.М. Карамова, Н.Х. Хафизов, О.В. Рассказова
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Цель. Установить влияние β -адреноблокаторов (БАБ) на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены 84 больных ХСН II–IV функционального класса ишемического генеза, рандомизированных в 2 группы. В первую группу включены 43 больных, которые в течение 24-х нед применяли карведилол на фоне базисной терапии, во вторую – 41 больной, получавший метопролола тартрат. В работе использованы клинко-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), биохимические (первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов [ПОЛ]), иммуноферментные (цитокины, эндотелин-1 [ЭТ-1], молекула межклеточной адгезии [VCAM-1]) методы исследования.

Результаты. Применение обоих БАБ улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН. Карведилол более значимо, чем метопролола тартрат, предупреждал ремоделирование миокарда, ингибировал экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа [ФНО- α], интерлейкины [ИЛ-1 β , ИЛ-6]) и подавлял интенсивность ПОЛ. Под воздействием карведилола повысилась эндотелийзависимая вазодилатация сосудов, снизился уровень ЭТ-1, VCAM-1.

Заключение. Карведилол при длительной терапии ХСН оказывает существенное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие и улучшает гемодинамику.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, карведилол, ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции, дисфункция эндотелия
РФК 2007;4:19–24

Effects of β -adrenoblockers on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure

A.N. Zakirova, N.E. Zakirova, I.M. Karamova, N.Kh. Khafizov, O.V. Rasskazova
Bashkortostan State Medical University of Roszdrav, Ufa

Aim. To assess the effect of β -adrenoblockers (BAB) on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 84 patients with ischemic CHF of II–IV functional class were involved in the study. They were randomized in two groups. The first group was presented with 43 patients receiving carvedilol in addition to standard therapy for 24 weeks; the second group was presented with 41 patients receiving metoprolol. Echocardiography, 6-minute walk test were applied. Blood levels of primary and secondary lipid peroxidation (LP) products, cytokines, endothelin-1 (ET-1), intercellular adhesive molecule (VCAM-1) were determined.

Results. Both of BAB improved the clinical condition and physical working ability of patients with CHF. Carvedilol in comparison with metoprolol was more effective in myocardial remodeling prevention, inhibition of pro-inflammatory cytokines [tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukins (IL-1 β IL-6)] and LP. Besides carvedilol increased in endothelium-dependent vasodilatation and reduced in ET-1 and VCAM-1 levels.

Conclusion. Long-term carvedilol treatment has anti-inflammatory, antioxidant and endothelium-protective effects as well as improves haemodynamics.

Key words: chronic heart failure, carvedilol, immuno-inflammatory reactions, endothelial dysfunction

Rational Pharmacother. Card. 2007;4:19–24

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы и прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. В развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем (САС) [4]. Адренергическая стимуляция вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и перифериче-

скую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу [5–6], активирует иммунновоспалительные процессы и экспрессию цитокинов [7]. Оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза ХСН, усиливает патологические влияния и повышает активность РААС [8,9], вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов и клеток воспаления [10,11], способствует повреждению эндотелия [12]. В последние годы в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям раз-

вития ХСН широкое развитие получили теории цитокиновой активации и иммунного воспаления [13, 14], эндотелиальной дисфункции [15], характеризующейся дисбалансом вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных субстанций. Важными аспектами проблемы ХСН являются поиск и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, иммуновоспалительные реакции и функциональное состояние эндотелия. Многочисленные эффекты β-адреноблокаторов (БАБ) стали основанием для их широкого использования при ИБС и ХСН. В проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) доказана способность карведилола, осуществляющего α-, β₁- и β₂-адреноблокаду, уменьшать смертность у больных с тяжелой ХСН [16, 17]. Эти данные согласуются с результатами исследования MERIT-HF, продемонстрировавшего снижение риска смерти у больных ХСН на фоне терапии метопрололом CR/XL [18]. Европейское исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET) выявило превосходство всесторонней β-блокады с использованием карведилола над изолированной β₁-блокадой у больных ХСН [19]. Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о благотворном влиянии БАБ карведилола и метопролола на течение и прогноз ХСН, однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их противовоспалительные, антиоксидантные, эндотелий-протективные и гемодинамические эффекты. Целью исследования явилась оценка влияния карведилола и метопролола тартрата на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ИБС с ХСН.

Материал и методы

В исследование включены 84 мужчины 38-65 (56,3±2,4) лет с ИБС и стабильным течением ХСН II-IV функционального класса (ФК); длительность заболевания - 4,95±0,93 лет. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 45%; стабильное состояние больного в течение ≥2 нед на фоне базисной терапии ХСН; письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись первичные поражения клапанов сердца; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее чем за 3 мес до исследования; мозговой инсульт; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелые заболевания легких, печени, почек; стандартные противопоказания к назначению БАБ. Больные ХСН были рандомизированы конвертным методом на 2 группы. Первую группу составили 43 пациента, получавшие карведилол (Акридиллол, ОАО «Акрихин»), вторую - 41 больной, принимавший метопролола тартрат (Эгилок, «Эгис», Венгрия). Группы были сопо-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Карведилол	Метопролол
Количество больных	43	41
Возраст, годы	55,7±2,17	56,9±3,21
ФК ХСН	2,92±0,35	2,88±0,52
Длительность ХСН, годы	5,1±1,2	4,8±0,9
Q-инфаркт миокарда в анамнезе	43 (100%)	41 (100%)
ФК стенокардии	2,5±0,28	2,3±0,33
ТШХ	248,4±20,15	255,2±16,73
ФВ ЛЖ %	36,3±3,33	37,8±4,12
Терапия ХСН		
Ингибиторы АПФ	43 (100%)	41 (100%)
Диуретики	40 (93%)	38 (92,7%)
Верошпирон	41 (95,3%)	40 (97,6%)
Дигоксин	15 (34,9%)	14 (34,15%)

ставимы по возрасту, этиологии, продолжительности и ФК ХСН, ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). Базисная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), верошпирон, диуретики, дигоксин.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: периоды скрининга и рандомизации, титрования дозы и поддерживающей терапии. Длительность 2 последних периодов составила 24 нед. Карведилол назначали в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки. После оценки эффекта первой дозы проводилось ступенчатое титрование дозы: 12,5; 25 и 50 мг/сут каждые 2 нед при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. Суточная доза карведилола у 11,6% пациентов составила 12,5 мг, у 46,5% - 25 мг и у 41,9% - 50 мг, средняя доза препарата - 34 мг. Метопролол применяли в начальной дозе 6,25 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы 25; 50 и 100 мг/сут. Доза метопролола у 7,3% пациентов составила 25 мг/сут; у 48,8% - 50 мг/сут и у 43,9% - 100 мг/сут; средняя доза препарата - 70,1 мг/сут. В динамике лечения учитывали баллы по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 SONOST (ATL, USA) с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов. Анализировали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС) в систолу и диастолу; относительную толщину стенки (ОТС); миокардиальный стресс (МС) в систолу [20].

Для оценки иммуновоспалительных реакций иссле-

довали содержание в эритроцитах первичных [21] и вторичных [22] продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), анализировали уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6, ФНО-α методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука высокого разрешения по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией. О вазоконстрикторной и адгезивной функциях эндотелия судили по уровням эндотелина-1 (ЭТ-1) и молекулы межклеточной адгезии VCAM-1, которые определяли высокочувствительными методами иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе материала рассчитывали средние величины (М), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при $p > 0,05$.

Результаты

Длительное применение БАБ (в течение 24 нед) способствовало улучшению клинического состояния и физической работоспособности пациентов с ХСН. Согласно ШОКС, количество баллов в группе больных, получавших карведилол, снизилось в 2,5 раза, а на фоне метопролола - в 1,5 раза по сравнению с исходными данными (табл. 2). Дистанция 6-минутной ходьбы при длительном приеме карведилола увеличи-

лась на 44,2%, а при использовании метопролола – на 23,5% ($p < 0,05$). На фоне длительного приема БАБ отмечено значимое снижение САД и ЧСС и тенденция к уменьшению ДАД.

Позитивное влияние БАБ на клиническое течение ХСН сопровождалось снижением ФК и улучшением функционального состояния ЛЖ. Наиболее существенные гемодинамические эффекты достигнуты при длительном применении карведилола: значимо уменьшились параметры конечного диастолического (КДОИ) и систолического объемов (КСОИ), индексированных к площади поверхности тела, и ИММ ЛЖ (14,4; 17,5; 13,4%; $p < 0,05$). Одновременно у пациентов, получавших карведилол, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (19,5; 17,9%; $p < 0,05$) и тенденция к сохранению более выгодной, эллипсоидной формы ЛЖ. У пациентов, получавших метопролол, зарегистрирована лишь тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики.

Карведилол при длительном приеме не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические сдвиги, но и способствовал ингибированию исходной гиперэкспрессии цитокинов (табл. 3). Уровень ИЛ-1β снизился на 18,9%, ИЛ-6 – на 19,8%, а ФНО-α - на 22,2%, однако их значения не достигли контрольных величин. Через 24 нед приема карведилола отмечено выраженное подавление интенсивности ПОЛ со значимым уменьшением в эритроцитах больных первичных и вторичных продуктов липопероксидации (25,6; 17,5%; $p < 0,05$). У пациентов, получавших метопролол, отмечена тенденция к снижению уровня маркеров воспаления и показателей ПОЛ ($p > 0,05$)

При оценке воздействия БАБ на дисфункцию эндо-

Таблица 2. Влияние БАБ на клиническое состояние больных и показатели ремоделирования миокарда у больных ИБС с ХСН (М±m)

Показатель	Карведилол (n=43)		Метопролол (n=41)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ШОКС	8,3±0,84	3,3±0,68*	8,1±0,72	5,5±0,64*
Результат ТШХ, м	248,4±20,15	358,2±16,17*	255,2±16,73	315,2±21,13*
САД, мм рт.ст.	137,6±8,41	110,3±10,12*	135,4±11,02	109,3±7,60*
ДАД, мм рт.ст.	84,9±7,72	75,1±6,33	83,9±8,24	76,2±7,38
ЧСС, уд/мин	92,8±6,42	73,6±5,80*	94,3±7,12	74,2±6,41*
КДОИ, мл/м ²	90,1±4,46	77,2±3,35*	89,0±5,31	81,4±4,02
КСОИ, мл/м ²	56,2±4,01	46,4±2,72*	55,7±4,62	49,6±3,84
ИММ, г/м ²	172,4±8,23	149,4±7,08*	170,9±9,18	160,1±8,36
ФВ %	36,3±3,33	43,4±2,66*	37,8±4,12	41,3±3,71
ОТС	0,35±0,02	0,38±0,03	0,35±0,02	0,36±0,03
ИС	0,72±0,02	0,70±0,02	0,71±0,02	0,70±0,02
МС, дин/см ²	174,3±10,25	143,1±9,04*	173,6±10,46	162,2±8,02

* Достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$.

Таблица 3. Влияние БАБ на уровень провоспалительных цитокинов и продуктов ПОЛ у больных ИБС с ХСН (М±m)

Показатель	Карведилол (n=43)		Метопролол (n=41)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ИЛ-1β, пг/ил	84,0±5,81	68,1±3,95*	79,0±4,51	71,0±3,85
ИЛ-6, пг/мл	76,9±5,90	61,7±4,32*	80,1±6,01	73,4±5,24
ФНО-α, пг/мл	62,7±3,99	48,8±2,2*	60,5±4,27	55,6±3,43
Первичные продукты ПОЛ, D ₂₃₂ /мл	4,3±0,28	3,2±0,32*	4,2±0,33	3,8±0,29
Вторичные продукты ПОЛ, отн.ед.флуор./мл	12,0±0,68	9,9±0,38*	11,9±0,55	10,8±0,49

* Достоверность различий с исходными данными при p<0,05.

теля, исходно выявленную у больных ХСН, установлено, что карведилол более значимо, чем метопролол, влиял на функциональное состояние эндотелия больных ИБС, способствуя повышению ЭЗВД сосудов (30,9%; p<0,01) и снижению уровня ЭТ-1 (21,5%; p<0,05) (см. рисунок).

Карведилол оказывал существенное воздействие и на адгезивную функцию эндотелия, что характеризовалось уменьшением у больных экспрессии молекулы межклеточной адгезии VCAM на 24% (p<0,05).

Побочные эффекты БАБ [брадикардия (ЧСС < 50 в мин), гипотония (САД < 90 мм рт.ст.), усугубление признаков сердечной недостаточности, слабость и сонливость] отмечены у 4,6% пациентов, получавших карведилол, и 9,7% больных, получавших метопролол. В начале лечения у 2 больных, получавших метопролол, наблюдалось кратковременное усугубление ХСН, купированное дополнительным применением диуретиков и снижением дозы препарата. При брадикардии и гипотонии снижали темпы титрования и дозы БАБ до стабилизации состояния. Ощущения слабости и сонли-

вости были преходящими и не требовали изменения дозы БАБ. Ни в одном случае не потребовалось отмены БАБ.

Обсуждение

Деадаптивное ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММ ЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции, дилатации и сферификации ЛЖ, играет важную роль в формировании клинического течения и исхода ХСН, а длительное применение БАБ в сочетании с ИАПФ может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ и способствовать его регрессу, улучшая прогноз и предотвращая прогрессирование заболевания [16-19]. В исследовании CAR-MEN установлено, что у пациентов с ХСН, получавших карведилол в комбинации с эналаприлом или в виде монотерапии, происходило обратное развитие ремоделирования ЛЖ [23].

В нашей работе длительное применение карведилола на фоне базисной терапии ХСН более существенно, чем метопролол тартрат, влияло на процессы

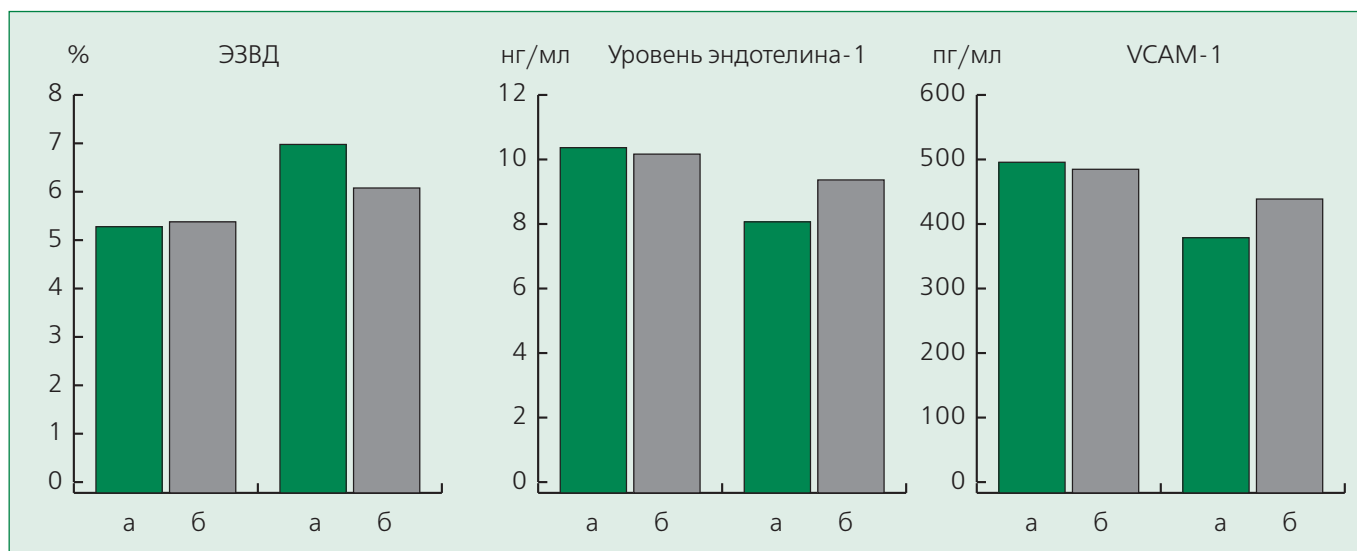


Рисунок. Влияние БАБ на функциональное состояние эндотелия у больных ИБС с ХСН (а – карведилол, б – метопролол).

дезадаптивного ремоделирования миокарда, способствуя значимому снижению КДОИ и КСОИ, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ, в которых показано более значимое влияние карведилола на ФВ ЛЖ по сравнению с метопрололом [24], а также согласуются с данными экспериментальных исследований, в которых установлено, что карведилол превосходил метопролол в способности ограничивать постинфарктное ремоделирование ЛЖ за счет кардиопротективного действия на ишемизированный, но жизнеспособный миокард [25]. Следует полагать, что более выраженные кардиопротективные эффекты карведилола смогли обеспечить его преимущество в снижении смертности у больных ХСН по сравнению с метопрололом тартратом в исследовании COMET [19].

В литературе имеются сведения, что прогрессирование ХСН ассоциируется с активацией провоспалительных цитокинов и экспрессией молекул межклеточной адгезии, с повышенной генерацией свободных радикалов и инициацией оксидативного стресса, оказывающих кардиодепрессивное действие и индуцирующих процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда [8-14]. Ранее нами показано, что активация провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6, сопровождающаяся ремоделированием ЛЖ, характерна для крупноочагового инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью [26]. В данной работе установлено, что карведилол при длительном приеме, наряду с клинико-гемодинамическими эффектами, оказывал существенное влияние на экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6. Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на модулирующее воздействие карведилола на активацию цитокинов и течение ХСН [27].

При длительном использовании карведилола у больных ХСН отмечено выраженное ингибирование процессов ПОЛ со значимым уменьшением в эритроцитах его первичных и вторичных продуктов, а метопролол тартрат не влиял на интенсивность ПОЛ. Ранее [28] показано, что карведилол и его метаболиты являются эффективными антиоксидантами, способными выводить свободные радикалы из клеток, подавлять интенсивность ПОЛ, предупреждая активацию генов и факторов транскрипции, которые развиваются на фоне процессов ремоделирования миокарда. Способность препарата не только элиминировать свободные радикалы, но и подавлять высвобождение перекисей липидов связывают с наличием в его молекуле карбозольной группы [29]. Нами установлено, что карведилол при длительной терапии существенно влиял и на фун-

кциональное состояние эндотелия у больных ХСН, способствуя устранению дисбаланса между вазодилатирующими, вазоконстрикторными и адгезивными факторами эндотелия. Под воздействием карведилола у больных ХСН значимо повысилась ЭЗВД сосудов, снизился уровень мощного вазоконстриктора - ЭТ-1, а метопролол тартрат не изменял эти параметры. Полученные результаты согласуются с данными ряда работ, в одной из которых показано позитивное воздействие карведилола на ЭЗВД и диаметр плечевой артерии [30], а в другой, напротив, установлено отсутствие значимого влияния метопролола CR/XL на показатели ЭЗВД и маркеры повреждения эндотелия [31]. Нами впервые отмечено, что при длительной терапии карведилолом значимо снижается уровень молекулы межклеточной адгезии VCAM-1, синтезируемой сосудистым эндотелием, гиперэкспрессия которой зарегистрирована у больных ХСН исходно. Результаты исследования свидетельствуют о наличии у карведилола эндотелийпротективных свойств, которые могут быть реализованы при ХСН.

Таким образом, использование карведилола на фоне базисной терапии улучшает клиническое состояние больных ИБС с ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке и замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования, ингибирует иммунораспалительные реакции и благоприятно влияет на функциональное состояние эндотелия. Полученные результаты, по-видимому, связаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю блокаду α-, β₁- и β₂-адренорецепторов. Его преимущество объясняется и тем, что карведилол обладает дополнительными свойствами - антиоксидантной, антипролиферативной, антиапоптотической, противовоспалительной и эндотелийпротективной активностью [16,17, 27-29].

Заключение

Длительное применение БАБ улучшает клиническое состояние и повышает физическую работоспособность пациентов с ХСН. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда, ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и подавляет интенсивность ПОЛ. Под его воздействием повысилась ЭЗВД сосудов, снизился уровень ЭТ-1, VCAM-1. Карведилол при длительной терапии ХСН оказывает существенное гемодинамическое, противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие, которое более значимо, чем действие метопролола тартрата.

Литература

1. Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2004;5(2):77-8.
2. Adams K.F.Jr, Dunlap S.H., Sueta C.A. et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;28(7):1781-8.
3. Cleland J.G., Khand A., Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J. 2001;22(8):623-6.
4. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. Eur Heart J. 1998;19 Suppl F:F45-51.
5. Patten RD, Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. Curr Opin Cardiol 1998;13(3):162-7.
6. Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathways. Circulation 1988;98(13):1329-34.
7. Mann D.L., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 1999;105(3):897-904.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000;40(7):48-61.
9. Oskarsson H.J., Heistad D.D. Oxidation stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. Circulation 1997;95(3):557-9.
10. Torre-Amione G., Karadia S., Lee J. et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. Circulation 1995;92(6):1487-93.
11. Kaul N., Siveski-Iliskovic N., Hill M. et al. Free radicals and the heart. J Pharmacol Toxicol Methods 1993;30(2):55-67.
12. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997;20(11 Suppl 2):II-11-7.
13. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д.А. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999;39(3):66-73.
14. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода к лечению декомпенсированных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006;4(4):63-70.
15. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. Clin Chem 1998;44:1809-19.
16. Packer M., Coats A. J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. N Eng J Med 2001;344(22):1651-8.
17. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357:1385-90.
18. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
19. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) randomized controlled trial. Lancet 2003;362:7-13.
20. Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н. и др. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Сердечная недостаточность 2003;4(4):190-2.
21. Bolland J.L., Koch H.P. The course of an oxidation reaction in polyisoprenes and allied compounds. IX. The primary thermal oxidation products of ethyl linoleate. J Chem Soc 1945;112:444-5.
22. Bidlack W.R., Tappel A.L. Fluorescent products of phospholipids during lipid peroxidation. Lipids 1973;8(4):203-7.
23. Coletta A.P., Louis A.A., Clark A.L. et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CARMEN, EARTH, OPTIMAAL, ACE, TEN-HMS, MAGIC, SOLVD-X and PATH-CHF II. Eur J Heart Fail 2002;4(5):661-6.
24. Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. Am Heart J. 2001;141(6):899-907.
25. Yaoita H., Sakabe A., Maehara K., Maruyama Y. Different effects of carvedilol, metoprolol and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats. Circulation 2002;105:975-980.
26. Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. Сердечная недостаточность 2005;6(4):14-6.
27. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. Кардиология 2004;44(9):50-7.
28. Ferrari R., Agnoletti L., Comini L. et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. Eur Heart J 1998;19 Suppl B:B2-11.
29. Dandona P., Karne R., Chanim H. et al. Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to amino acids. Circulation 2000;101(2):122-4.
30. Алмазов В.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г. и др. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты. Сердечная недостаточность 2001;2(2):68-70.
31. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А., Иванов С.Г. и др. Влияние терапии метопрололом – CR/XL на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность 2002;4(14):169-71.