

Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

А.Н. Закирова, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава

Резюме. Цель исследования: оценка влияния β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП). В исследование были включены 77 больных с ХСН II–III функционального класса и ФП ишемического генеза, рандомизированных в 2 группы. В 1-ю группу включены 40 больных, которые в течение 24 нед принимали карведилол на фоне базисной терапии, во 2-ю – 37 больных, получавших метопролола тартрат. В работе использованы клинко-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), иммуноферментные (растворимые молекулы межклеточной адгезии – sVCAM-1 и sE-селектина) методы исследования. Применение обоих β -адреноблокаторов улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН и ФП. Карведилол более значимо, чем метопролола тартрат, предупреждал ремоделирование миокарда, ингибировал экспрессию молекул межклеточной адгезии. Под воздействием карведилола снизились уровни sE-селектина и sVCAM-1. Показано, что карведилол при длительной терапии ХСН с ФП оказывает существенное влияние на адгезивную функцию эндотелия и улучшает гемодинамику.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, карведилол, ремоделирование миокарда, молекулы межклеточной адгезии.

Hemodynamic and endothelium-protective effects of β -adrenoblockers in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure and atrial fibrillation

A.N. Zakirova, E.R. Abdyukova, N.E. Zakirova

Bashkir State Medical University, Russian Agency for Health Care

Summary. Aim. To elucidate effect of β -adrenoblockers on remodeling of myocardium and adhesive function of endothelium in with ischemic heart disease with chronic heart failure (CHF) and addition of atrial fibrillation (AF). Material and methods. We included into the study 77 patients with functional class II–III CHF and AF of ischemic genesis randomized in 2 groups. In group 1 were included 40 patients who during 24 weeks used carvedilol at the background of basic therapy, in group 2–37 patients receiving metoprolol tartrate. In the work we used clinico-instrumental (echocardiography, test with 60 minute walk), immunoenzymatic (soluble intercellular adhesion molecules (sVCAM, SE – selectin) methods of investigation. Results. Application of both BAB improved clinical state and physical working capacity of patients with CHF and AF. Carvedilol more significantly than metoprolol tartrate prevented remodeling of myocardium, inhibited expression of cellular adhesion molecules. Levels of sE-selectin and VCAM-1 decreased under action of carvedilol. Conclusion. Carvedilol in long term therapy of CHF with AF exerts substantial influence on adhesive function of endothelium and improves hemodynamics.

Key words: chonic heart failure; atrial fibrillation; carvedilol; myocardial remodeling; cell adhesion molecules.

Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической кардиологии ИПО БГМУ Росздрава, Уфа (e-mail: a.n.zakirova@yandex.ru)

Абдюкова Эльвина Расулевна – аспирант каф. кардиологии ИПО БГМУ Росздрава, Уфа

Закирова Нэлли Эриковна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ИПО БГМУ Росздрава, Уфа

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), снижающим качество жизни и обуславливающим высокую

смертность больных [1, 2]. Распространенность ХСН в США составляет 2,2%, в европейской популяции достигает 2%, а в России – 6% и значительно увеличивается с возрастом [3–5]. В развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Карведилол	Метопролол
Число больных	40	37
Возраст, лет	58,7±2,17	59,9±3,21
Пол, мужчины/женщины	36/4	34/3
Средний ФК ХСН	2,53±0,85	2,61±0,72
Длительность ФП, годы	6,6±3,2	6,4±3,6
Q-инфаркт миокарда в анамнезе	40 (100%)	37 (100%)
Средний ФК стенокардии	2,7±0,3	2,6±0,4
Тест с 6-минутной ходьбой, м	236,7±12,1	241,6±11,8
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,1	40,4±1,8
Терапия ХСН		
ИАПФ	40 (100%)	37 (100%)
Диуретики	37 (92,5%)	34 (92%)
Верошпирон	39 (97,5%)	36 (97,3%)
Дигоксин	13 (32,5%)	12 (32,4%)
Варфарин	33 (82,5%)	30 (81,1%)

систем [6]. Адренергическая стимуляция вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу [7, 8].

В последние годы в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития ХСН широкое развитие получила теория эндотелиальной дисфункции [9], характеризующаяся дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [10, 11]. При развитии ХСН эндотелиальная дисфункция приводит к избыточной вазоконстрикции, повышению постнагрузки, гипоперфузии периферических органов, снижению переносимости физической нагрузки [12]. Нарушение функции эндотелия прямо коррелирует с увеличением экспрессии молекул адгезии VCAM-1 и E-селектина, обеспечивающих клеточный контакт, адгезию клеток на эндотелии [13, 14].

Значительно отягощает течение ХСН присоединение постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП). Она является одним из наиболее тяжелых и распространенных нарушений сердечного ритма, встречается у 0,4% популяции [15, 16]. ФП ведет к изменениям геометрии внутрисердечных структур, т.е. к развитию ремоделирования миокарда, изменяет процессы расслабления стенок желудочков (нарушение диастолической функции сердца). При постоянных формах ФП развивается нарушение систолической функции миокарда со снижением сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) [15].

Важным аспектом проблемы ХСН и ФП является поиск и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда и адгезивную функцию эндотелия.

Многочисленные эффекты β-адреноблокаторов (БАБ) стали основанием для их широкого использования при ИБС и ХСН. Способность при длительном применении карведилола уменьшать смертность у больных с тяжелой ХСН доказана в проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) [17, 18]. В исследовании MERIT-HF продемонстрировано снижение риска смерти у больных

ХСН на фоне терапии метопрололом CR/XL [19]. Сравнительное исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET) показало превосходство всесторонней β-блокады с использованием карведилола над изолированной β₁-блокадой у больных ХСН [20]. Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии БАБ карведилола и метопролола на течение и прогноз ХСН, однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их эндотелий-протективные и гемодинамические эффекты. Целью исследования явилась оценка влияния карведилола и метопролола тартрата на ремоделирование левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, адгезивную функцию эндотелия у больных ИБС с ХСН и ФП.

Материалы и методы

В исследование включены 77 больных ИБС со стабильным течением ХСН II–III функционального класса (ФК) и постоянной формой ФП с длительностью заболевания 6,55±3,75 года. Возраст больных составлял от 45 до 70 лет (средний возраст 59,6±2,4 года), среди них 70 мужчин и 7 женщин. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) ЛЖ<45%; стабильное состояние больного в течение 2 нед и более 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; сахарный диабет; тяжелые заболевания легких, печени, почек; стандартные противопоказания к назначению БАБ.

Больные ХСН были рандомизированы конвертным методом на 2 группы. Группу 1 составили 40 пациентов (36 мужчин и 4 женщины), получавших карведилол (Акридиллол, Акрихин), группу 2 – 37 больных (34 мужчины и 3 женщины), принимавших метопролола тартрат (Эгилон, Эгис, Венгрия). Группы были сопоставимы по возрасту, этиологии, продолжительности, ФК ХСН, ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). Базисная терапия включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), верошпирон, диуретики, дигоксин, варфарин.

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

Показатель	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
ЧСС, уд/мин	110,8±17,2	63,3±2,75 ^a	109,2±15,8	65,4±5,13 ^a
САД, мм рт. ст.	133,6±3,74	125,4±3,83	131,8±3,82	124,6±3,86
ДАД, мм рт. ст.	82,4±2,49	77,6±2,84	81,6±2,47	76,4±2,88
ШОКС, баллы	10,9±1,42	4,1±0,27 ^a	10,7±1,54	6,3±0,82 ^a
ТШХ, м	236,7±12,1	364,4±15,4 ^{ab}	241,6±11,8	314,3±14,2 ^a
ФК ХСН	2,53±0,85	1,74±0,75	2,61±0,72	2,02±0,82
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,1	49,6±1,7 ^a	40,4±1,8	43,9±2,3
КДО, мл	164,4±8,3	131,6±7,8 ^{ab}	160,6±8,2	155,8±7,6
КСО, мл	96,6±4,9	69,2±4,7 ^{ab}	94,2±5,2	83,9±4,5
ИС	0,72±0,03	0,68±0,04	0,71±0,02	0,69±0,05
ОТС, см	0,30±0,01	0,35±0,02 ^a	0,31±0,01	0,33±0,02
МС, дин/см ²	191,4±10,6	149,7±10,2 ^a	184,2±10,1	163,2±9,8
ИММЛЖ, г/м ²	189,2±9,6	159,7±8,2 ^a	178,3±9,8	161,8±8,6
ПЗР ЛП, см	4,65±0,2	4,01±0,14 ^a	4,55±0,18	4,3±0,15
ПпР ЛП, см	4,84±0,21	4,22±0,15 ^a	4,72±0,19	4,46±0,16
ПрР ЛП, см	5,85±0,13	5,76±0,16	5,8±0,11	5,72±0,13
ИС ЛП	0,83±0,02	0,76±0,01 ^a	0,81±0,03	0,78±0,01
иОЛП, мл	37,5±2,1	27,8±1,8 ^a	35,8±1,9	31,5±1,7

Примечание. ^a – различия между 1 и 2, 3 и 4-й группами; ^{ab} – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

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 проводили ступенчатое титрование дозы: 12,5; 25 и 50 мг/сут каждые 2 нед при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. Суточная доза карведилола у 8,1% пациентов составила 12,5 мг, у 51,4% – 25 мг и у 40,5% – 50 мг, средняя доза препарата – 39,5 мг/сут. Метопролол применяли в начальной дозе 6,25 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы 25; 50 и 100 мг/сут. Доза метопролола у 7,5% пациентов составила 25 мг/сут; у 52,5% – 50 мг/сут и у 40% – 100 мг/сут; средняя доза препарата – 68,1 мг/сут. В динамике лечения учитывали сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), динамику ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 SONOST (ATL, США) с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов. Анализировали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛП и ЛЖ: переднезадний размер (ПЗР) ЛП, поперечный размер (ПпР) ЛП, продольный размер (ПрР) ЛП, индекс сферичности (ИС) ЛП и ЛЖ в диастолу; индекс объема ЛП (иОЛП) в диастолу; относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ; миокардиальный стресс (МС) в диастолу. Для оценки адгезивной функции эндотелия исследовали уровни межклеточных молекул адгезии (sVCAM-1 и sE-селектин), кото-

рые определяли с помощью иммуноферментных методов с использованием тест-систем (Bender MedSystems, Австрия). Статистическую обработку данных проводили 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 существенно улучшило клиническое состояние пациентов с ХСН и постоянной формой ФП. Согласно ШОКС количество баллов в группе больных, получавших карведилол, снизилось в 2,7 раза, а на фоне метопролола – в 1,7 раза по сравнению с исходными данными (табл. 2). Дистанция 6-минутной ходьбы при длительном приеме карведилола увеличилась на 53,9% ($p < 0,05$), а при использовании метопролола – на 30% ($p < 0,05$), при этом у больных, получавших карведилол, достигнуты значимые различия по сравнению с данными пациентов, получавших метопролол (13,7%; $p < 0,05$). На фоне длительного приема БАБ отмечено значимое снижение ЧСС ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению САД и ДАД.

Позитивное влияние БАБ на клиническое течение заболевания сопровождалось снижением ФК ХСН и улучшением функционального состояния миокарда. Наиболее существенные гемодинамические эффекты достигнуты при длительном применении карведилола: значительно уменьшились параметры конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов ЛЖ, ИММ ЛЖ (20; 28,4; 15,6%; $p < 0,05$). Показатели КДО и КСО ЛЖ при лечении карведилолом были на 18,4% и 21,2% ниже, чем у больных, получав-

Таблица 3. Влияние БАБ на уровни молекул межклеточной адгезии у больных ИБС, осложненной ХСН и ФП (М ± m)

Показатель	Контроль (n=25)	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
		исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
		группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
sVCAM-1, нг/мл	560,8±24,4	762,1±25,5a	572,2±17,7авс	769,8±32,2a	688,0±29,6a
sE-selectin, нг/мл	38,2±5,8	78,6±9,8a	49,6±6,2вс	77,4±8,6a	69,8±6,3a

Примечание. а – различия с контролем ($p < 0,001$); в – между 1 и 2, 3 и 4-й группами; с – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

ших метопролол ($p < 0,05$). Одновременно у пациентов, получавших карведилол, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (23,2; 21,7%; $p < 0,05$), а также тенденция к сохранению более выгодной, эллиптической формы ЛЖ. Кроме того, у больных, длительно получавших карведилол, отмечено достоверное уменьшение ПЗР ЛП (на 13,8%, $p < 0,05$), ПпР ЛП (на 12,8%, $p < 0,05$), иОЛП (на 25,8%, $p < 0,05$) и ИС ЛП (на 8,4%, $p < 0,05$). У пациентов, получавших метопролол, зарегистрирована лишь тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики.

Установлено, что исходно уровень молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина у больных ХСН и ФП ишемического генеза был достаточно высоким, в 1,4 и 2,1 раза соответственно ($p < 0,001$) отличался от контроля (табл. 3). Карведилол при длительном приеме не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические эффекты, но и оказывал существенное воздействие на адгезивную функцию эндотелия, что характеризовалось уменьшением у больных экспрессии молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 на 25% и sE-селектина на 36,9% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), что на 20,2 и 40,7% ($p < 0,05$) ниже, чем у больных, получавших метопролол. У пациентов с ХСН при длительном применении метопролола тартрата отмечена тенденция к снижению уровня молекул межклеточной адгезии, однако эти изменения были недостоверными.

Побочные эффекты БАБ (брадикардия – ЧСС < 50 в 1 мин, гипотония – САД < 90 мм рт. ст.), усугубление признаков сердечной недостаточности, слабость и сонливость отмечены у 2,5% пациентов, получавших карведилол, и у 5,4% больных, получавших метопролол. В начале лечения у 3 больных, получавших метопролол, наблюдали 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 сонливости были преходящими и не требовали изменения дозы БАБ. Ни в одном случае не потребовалось отмены БАБ.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции и дилатации 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 [17–21].

Большое внимание исследователи уделяют изучению функциональных особенностей ЛП, учитывая его важнейшие функции: с одной стороны, ЛП является резервуаром, принимающим кровь из легочных вен

во время систолы желудочков, с другой – ЛП выполняет насосную функцию, обуславливая 25% ударного объема ЛЖ за счет активного опустошения в конце диастолы желудочков. Естественно, значимость ЛП как помпы значительно возрастает при снижении функции ЛЖ, в особенности при ХСН [22]. Во многих исследованиях [23, 24], посвященных оценке ЛП при ФП, представлены лишь его размеры, оставляя объемные показатели ЛП за рамками исследований.

В нашей работе длительное применение карведилола на фоне базисной терапии ХСН более существенно, чем метопролол тартрат, влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению ПЗР ЛП, ПпР ЛП, снижению КДО и КСО, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. При анализе геометрии ЛП в группе, получавшей карведилол, выявлено уменьшение значения ИС ЛП, который по аналогии с ИС ЛЖ отражает степень ремоделирования ЛП и определяется отношением поперечного размера полости к продольному размеру. Следовательно, при уменьшении ИС ЛП происходит преобладание его продольного размера над поперечным. При длительном применении карведилола уменьшение иОЛП было более значимым, чем при использовании метопролола тартрата. Позитивные гемодинамические эффекты, отмеченные при применении карведилола, сопровождались улучшением клинического состояния больных, снижением ФК ХСН и повышением толерантности к физической нагрузке. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ, в том числе проведенных нами ранее, в которых показано более значимое влияние карведилола на ФВ ЛЖ по сравнению с метопрололом [17, 21]. 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 [20].

В литературе имеются сведения, что наличие ХСН способствует возникновению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [25]. В то же время известно, что функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул межклеточной адгезии [11, 26], гиперсекреция которых на мембранах эндотелиальных клеток отражает процесс активации эндотелия. В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют Е-селектин, VCAM-1 [26–28]. Индуцируют экспрессию Е-селектина и VCAM-1 провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α . Е-селектин – эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, его синтез строго специфичен для эндотелиальных клеток [26, 28]. Гиперэкспрессия Е-селектина характерна только для активированного эндотелия, другие же молекулы адгезии могут экспрессироваться как эндотелиальными, так и другими клетками. VCAM-1 экспрессируется эндотелием капилляров и венул, обеспечивает

адгезию лимфоцитов, моноцитов, NC-клеток, эозинофилов и базофилов [27]. При ХСН содержание адгезивных молекул существенно повышается [29], в частности растворимых в крови sVCAM, sICAM-1, sP- и sE-селектинов, что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами. Ранее нами показано, что гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина наблюдается и у больных ИБС, которая сопряжена с тяжестью течения заболевания [28].

В данной работе установлено, что карведилол при длительной терапии оказывал существенное воздействие на содержание sVCAM-1, синтезируемой и экспрессируемой сосудистым эндотелием, и sE-селектин, гиперэкспрессия которых зарегистрирована у больных ХСН с ФП исходно. В связи с этим молекулы межклеточной адгезии, синтезируемые и экспрессируемые сосудистым эндотелием, могут быть признаны гуморальными маркерами дисфункции эндотелия.

Таким образом, использование карведилола на фоне базисной терапии улучшает клиническое состояние больных ИБС с ХСН и ФП, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно влияет на ремоделированное сердце, создавая условия для понижения ФК ХСН, снижает уровни sE-селектина и sVCAM-1. Полученные результаты, по-видимому, связаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю блокаду α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

Заключение

Длительное применение БАБ улучшает клиническое состояние, замедляет прогрессирование заболевания и повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН и ФП. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики, замедляет процессы ремоделирования ЛП и ЛЖ, уменьшает степень сферификации левых камер сердца, повышает сократительную функцию миокарда. Карведилол при длительной терапии у больных ХСН с ФП оказывает существенные эндотелий-протективные эффекты, способствуя ингибированию гиперэкспрессии sVCAM-1 и sE-селектина, уменьшает адгезивность эндотелия.

Литература

1. Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. *Сердеч. недостат.* 2004; 5 (2): 77–8.
2. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22 (8): 623–6.
3. Раков АА, Хохлов АЛ, Федоров В.Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. *Качеств. клин. практика.* 2003; 2: 40–3.
4. Komajda M, Lapietra P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1653–9.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология.* 2008; 2: 6–16.
6. Ferrari R, Cecconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. F): 45–51.

7. 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.
8. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathways. *Circulation* 1988; 98 (13): 1329–34.
9. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809–19.
10. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. *Circ J* 2003; 67: 572–5.
11. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 148–54.
12. Nakamura M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms. *J Card Fail* 1999; 5 (2): 127–38.
13. Brevetti G et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2001; 85 (1): 63–6.
14. Hoffmeister HM, Buttcher E, Kozmaier S. Activation of inflammatory pathways in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 650–6.
15. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб: ИКФ «Фолиант», 1999.
16. Heinrich P, Mattle Long- Term Outcome after stroke due to Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2003; 6 (Suppl): 3–8.
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344 (22): 1651–8.
18. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90.
19. 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.
20. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
21. Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.М. и др. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммунорегуляторные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Рационал. фармакотер. и кардиол.* 2007; 4: 19–24.
22. Лунева Е.Б., Никитин Н.П., Татарский БА, Clark AL, Cleland JG. Анатомические и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и развившейся фибрилляцией предсердий. *Вестн. аритмол.* 2006; 46: 25–8.
23. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1999; 137: 494–9.
24. Schotten U, Neuberger HR, Allesie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation – Progress in Biophysics & Molecular Biology 2003; 82: 151–62.
25. [Алмазов ВА], Беркович ОА, Ситникова М.Ю. и др. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ишемической болезни сердца в разном возрасте. *Кардиология.* 2001; 5: 1–5.
26. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? *Укр. кардиол. журн.* 2002; 5: 45–9.
27. Marui N, Offermann MK, Swerlick R et al. Vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant – sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1866–74.
28. Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рационал. фармакол. и кардиол.* 2008; 4: 23–7.
29. Hasper D, Hummel M, Kleber EX et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761–5.