

Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза

А.Н. Закирова[✉], Э.Р. Абдюкова, В.В. Викторов, Н.Э. Закирова, Д.Ф. Низамова
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
[✉]zinfira.67@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить влияние β -адреноблокаторов (β -АБ) на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 77 пациентов с ХСН II–III функционального класса и ФП, ранее перенесших крупноочаговый Q-инфаркт миокарда. Больные были рандомизированы на две группы, сопоставимые по клинико-инструментальной характеристике и однородные – по базисной терапии ХСН и ФП, включающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды, антикоагулянты. В 1-ю группу включены 40 пациентов, которые в течение 24 нед принимали карведилол в составе базисной терапии ХСН и ФП, во 2-ю – 37 больных, получавших метопролола тартрат. В работе использованы клинико-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой, шкала оценки клинического состояния) и иммуноферментные (анализ уровня растворимых молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина) методы исследования.

Результаты. Применение карведилола – некардиоселективного β -АБ, осуществляющего α_1 , β_1 и β_2 -адреноблокаду, и β_1 -селективного, короткодействующего β -АБ метопролола тартрата в составе базисной терапии улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН и ФП. Установлено, что карведилол более значимо, чем метопролол, влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики, замедляет процессы ремоделирования левого предсердия и левого желудочка, повышает сократительную функцию миокарда. Карведилол в составе базисной терапии уменьшает адгезивность эндотелия и ингибирует гиперэкспрессию молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина, а при использовании метопролола тартрата отмечена лишь тенденция к снижению этих показателей.

Заключение. Карведилол в составе базисной терапии ХСН и ФП оказывает существенные эндотелийпротективные и клинико-гемодинамические эффекты, позитивно влияет на адгезивную функцию эндотелия и процессы ремоделирования левого предсердия и левого желудочка.

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

Для цитирования: Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р., Викторов В.В. и др. Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза. CardioСоматика. 2020; 11 (2): 6–13. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200230

Original Article

Hemodynamic and endothelium-protective effects of beta-blockers in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation ischemic origin

Aliara N. Zakirova[✉], Elvina R. Abdjukova, Vitalii V. Viktorov, Nelli E. Zakirova, Dinara F. Nizamova
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[✉]zinfira.67@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the effect of β -blockers (BB) on myocardial remodeling and endothelial adhesive function in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 77 patients with functional class II–III CHF and AF who had previously suffered a large-focal Q-myocardial infarction. Patients were randomized into 2 groups, comparable in clinical and instrumental characteristics and homogeneous in basic therapy of CHF and AF. Group 1 included 40 patients who took carvedilol for 24 weeks as part of the basic therapy of CHF and AF, and group 2 included 37 patients who received metoprolol tartrate. We used clinical and instrumental (echocardiography, 6-minute walking test, clinical assessment scale) and enzyme immunoassay (analysis of the level of soluble molecules of intercellular adhesion sVCAM-1 and sE-selectin) research methods.

Results. The use of carvedilol – a non-cardioselective BB that performs α_1 , β_1 and β_2 -adrenoblockade, and β_1 -selective, short-acting BB – metoprolol tartrate as part of basic therapy improved the clinical condition and physical performance of patients with CHF and AF. It was found that carvedilol more significantly than metoprolol affects the state of intracardiac hemodynamics, slows down the processes of remodeling of the left atrium and left ventricle, increases the contractile function of the myocardium. Carvedilol as part of basic therapy reduces endothelial adhesion and inhibits the overexpression of intercellular adhesion molecules sVCAM-1 and sE-selectin, and when using metoprolol tartrate, there is only a tendency to decrease these indicators.

Conclusion. Carvedilol as part of the basic therapy of CHF and AF has significant endothelial-protective and clinical-hemodynamic effects, positively affects the adhesive function of the endothelium and the processes of left atrium and left ventricle remodeling.

Key words: chronic heart failure, atrial fibrillation, carvedilol, myocardial remodeling, intercellular adhesion molecules.

For citation: Zakirova A.N., Abdyukova E.R., Viktorov V.V. et al. Hemodynamic and endothelium-protective effects of beta-blockers in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation ischemic origin. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 6–13. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200230

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность больных [1–4]. По данным Европейского общества кардиологов, 1–2% взрослого населения экономически развитых стран имеют ХСН, а среди лиц старше 70 лет этот показатель достигает 10% и более [2]. В Российской Федерации, по результатам российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, около 7% населения (7,9 млн человек) страдают ХСН [5].

Одной из основных сопутствующих патологий у пациентов с ХСН является фибрилляция предсердий (ФП). По данным популяционных исследований до 20% пациентов с ХСН имеют ту или иную форму ФП, которая значимо ухудшает прогноз и увеличивает смертность от всех причин [5, 6]. Значительная часть пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и предрасположена к возникновению ФП вследствие нейрогуморальных изменений, а увеличенное давление наполнения ЛЖ ведет к дилатации левого предсердия (ЛП) и фиброзу, что ускоряет прогрессирование ФП [7]. В большинстве рандомизированных исследований, выполненных у больных с ХСН, показано, что дебют ФП увеличивает общую смертность, являясь независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН [8]. Поэтому, несмотря на увеличение средней продолжительности жизни населения планеты, заболеваемость ХСН и ФП в ближайшие годы, по мнению экспертов, будет неуклонно расти [9].

Важная роль в развитии ХСН принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС) [1]. Адренергическая стимуляция вместе с постоянной активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, способствует апоптозу кардиомиоцитов, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда [10].

В последние десятилетия в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития ХСН широкое развитие получила теория эндотелиальной дисфункции [11, 12], характеризующейся дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов [13, 14], повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [15, 16].

В ряде исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях выявлены значимые нарушения эндотелиальной функции, прямо коррелирующие с повышением экспрессии молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и E-селектина, обеспечивающих клеточный контакт и адгезию клеток на эндотелии [17, 18]. Выраженные проявления эндотелиальной дисфункции установлены при многих заболеваниях сердечно-со-

судистой системы: при атеросклерозе и ИБС [19], стабильной и нестабильной стенокардии [20–22], остром коронарном синдроме [23], артериальной и легочной гипертензии [24, 25].

В то же время в литературе имеются лишь отдельные работы, касающиеся оценки функции эндотелия у пациентов с систолической и диастолической сердечной недостаточностью [26, 27], а также у больных с ХСН в сочетании с ФП [28].

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

Многочисленные эффекты β -АБ, их влияние на САС стали основанием для их широкого использования при ХСН. В крупных проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) доказана способность карведилола, осуществляющего α_1 , β_1 и β_2 -адреноблокаду, уменьшать смертность у больных с ХСН [29, 30]. Европейское сравнительное исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET), выполненное у пациентов с ХСН в сочетании с ФП, выявило превосходство всесторонней β -блокады с использованием карведилола над изолированной β_1 -блокадой у больных с ХСН [31]. Результаты крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии β -АБ на течение и прогноз больных с ХСН и ФП [29–31], однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их эндотелийпротективные и гемодинамические эффекты.

В настоящее время в литературе широко представлены данные о благоприятном влиянии медикаментозной терапии на функциональное состояние эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [32]. Наиболее глубоко изучены эндотелийпротективные эффекты статинов у пациентов с ИБС и при коронарном атеросклерозе [33, 34], определены возможности коррекции эндотелиальной дисфункции при использовании блокаторов РААС у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и артериальной гипертензией [35, 36]. Отдельные исследования посвящены оценке нарушений функции эндотелия у пациентов с ИБС и их коррекции с использованием β -АБ [37].

Цель исследования – сравнительная оценка влияния карведилола и метопролола тартрата в составе базисной терапии ХСН на ремоделирование ЛП и ЛЖ, адгезивную функцию эндотелия у пациентов с ХСН и ФП ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 77 пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA и ФП ишемического генеза, которые раз-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ХСН и ФП (n=77)		
Показатель	Карведилол	Метопролол
Число больных	40	37
Возраст, лет	58,7±2,17	59,9±3,21
Пол, мужчины/женщины	36/4	34/3
Q-ИМ в анамнезе	40 (100%)	37 (100%)
Тест с 6-минутной ходьбой, м	236,7±12,11	241,6±11,81
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,11	40,4±1,82
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%)
Дабигатран	21 (52,5%)	19 (47,5%)
Варфарин	19 (51,3%)	18 (48,6%)

вивались вследствие перенесенного в прошлом Q-образующего ИМ (Q-ИМ), подтвержденного документально, и хронической ИБС со стенокардией напряжения II ФК. Возраст больных колебался от 45 до 70 лет (средний возраст 59,6±2,4 года), среди них 70 мужчин и 7 женщин.

Критерии включения в исследование:

- наличие ХСН II–III ФК на фоне перенесенного ранее Q-ИМ и хронической ИБС, подтвержденное наличием типичных симптомов и признаков сердечной недостаточности, снижением ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии;
- постоянная форма ФП;
- стабильное состояние больного в течение 2 нед и более на фоне базисной терапии ХСН;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- ХСН неишемической этиологии;
- ИМ, инсульт или реваскуляризация миокарда менее чем за 3 мес до включения в исследование;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- неконтролируемая АГ;
- тяжелые заболевания легких, печени, почек;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- стандартные противопоказания к назначению β-АБ.

Диагноз ИБС подтверждали клинически, по данным анамнеза и амбулаторных карт и/или по результатам нагрузочных тестов и/или суточного мониторирования электрокардиограммы, в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ИБС» Минздрава России (2013 г.) [38]. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 г.) [39]. ФК ХСН определяли по результатам теста 6-минутной ходьбы [40].

Больные с ХСН и ФП были рандомизированы конвертным методом на две группы, которые были сопоставимы по клинико-инструментальной характеристике и однородны по проводимой базисной терапии. Первую группу составили 40 пациентов (36 мужчин и 4 женщины), получавших карведилол (Акридиллол, «Акрихин»), во вторую вошли 37 больных (34 мужчины и 3 женщины), принимавших метопролола тартрат (Эгилок, «Эгис»).

Структура выполненной работы и выбор β-АБ осуществлялись в соответствии с дизайном рандомизированного исследования COMET, в котором также

наблюдались пациенты с ХСН и ФП при длительной терапии карведилолом и метопролола тартратом.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, частоте перенесенного Q-ИМ, тяжести течения ХСН и толерантности к физической нагрузке, по показателю ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). В соответствии с Российскими рекомендациями по ХСН [39] базисная терапия пациентов с ХСН и ФП включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (эналаприл: стартовая доза – 2,5 мг × 2; терапевтическая доза – 10 мг × 2); антагонисты альдостерона (верошпирон: стартовая доза – 12,5–25 мг; терапевтическая доза – 25–50 мг); диуретики (торасемид: стартовая доза – 5–10 мг; терапевтическая доза – 10–20 мг); дигоксин – малые дозы (0,125–0,25 мг).

У пациентов с ХСН и ФП, имеющих высокий риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS-VASC 2–3 балла, применяли новый пероральный антикоагулянт дабигатран 150 (110) мг × 2 или варфарин под контролем междунородного нормализованного отношения (2,0–3,0).

Сформированные группы больных с ХСН были сопоставимы по клинико-гемодинамической характеристике, а также являлись однородными по проводимой базисной терапии, при этом пациенты с ХСН в обеих группах применяли сравнимые дозы препаратов.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: периоды скрининга и рандомизации, титрования дозы и поддерживающей терапии. Длительность двух последних периодов составила 24 нед. Дозы β-АБ при их титровании повышались медленно, не чаще 1 раза в 2 нед, а при гипотонии (систолическое артериальное давление – САД < 90 мм рт. ст.) и нестабильном состоянии (прогрессирование ХСН) промежуточные титрования увеличивались (1 раз в 4 нед). Карведилол назначали в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки. После оценки эффекта первой дозы карведилола проводилось ступенчатое титрование дозы: 12,5, 25 и 50 мг/сут. Метопролол применяли в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки со ступенчатым титрованием дозы 25, 50 и 100 мг/сут. При нестабильности состояния пациентов и нарастании симптомов ХСН увеличивали дозу диуретиков (торасемид 10–25 мг) и ИАПФ (эналаприл 10–15 мг), при неэффективности этих мероприятий – снижали дозу β-АБ. После стабилизации состояния пациентов терапия β-АБ возобновлялась, начиная с минимальной – стартовой дозы препарата.

Согласно Российским рекомендациям по ХСН [39], при таком медленном темпе титрования дозы β-АБ с промежуточными периодами титрования доз до 4 нед и более оптимальная (целевая) доза β-АБ может быть достигнута лишь к 24-й неделе терапии, при этом только у части больных с ХСН, что и показано в нашей работе. Суточная доза карведилола у 8,1% пациентов составила 12,5 мг, у 51,4% – 25 лет и у 40,5% – 50 лет. Суточная доза метопролола тартрата у 75% больных равнялась 25 мг/сут; у 52,5% – 50 мг/сут и у 40% – 100 мг/сут. Полученные нами результаты согласуются с мнением экспертов и данными Российских рекомендаций по ХСН [39], в которых указано, что у каждого больного с ХСН имеется своя оптимальная дозировка β-АБ, что обосновывает необходимость проведения более длительных наблюдений.

В динамике лечения учитывали сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), динамику ФК ХСН, тест с 6-минутной ходьбой, оценивали частоту сердечных сокращений

Таблица 2. Влияние β-АБ на клиническое состояние и показатели ремоделирования миокарда у больных с ХСН и ФП ишемической этиологии

Показатель	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
	1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	110,8±17,21	63,3±2,75 ^a	109,2±15,80	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
Тест 6-минутной ходьбы, м	236,7±12,10	364,4±15,42 ^{ab}	241,6±11,81	314,3±14,20 ^a
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,11	49,6±1,70 ^a	40,4±1,81	43,9±2,32
КДО, мл	164,4±8,31	131,6±7,80 ^{ab}	160,6±8,22	155,8±7,60
КСО, мл	96,6±4,91	69,2±4,72 ^{ab}	94,2±5,23	83,9±4,51
ИС	0,72±0,03	0,68±0,04	0,71±0,02	0,69±0,05
ОТС	0,30±0,01	0,35±0,02 ^a	0,31±0,01	0,33±0,02
МС, дин/см ²	191,4±10,61	149,7±10,20 ^a	184,2±10,11	163,2±9,80
ИММ ЛЖ, г/м ²	189,2±9,60	159,7±8,21 ^a	178,3±9,82	161,8±8,61
ПЗР ЛП, см	4,65±0,21	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	0,81±0,03	0,78±0,01
иОЛП, мл	37,5±2,11	27,8±1,80 ^a	35,8±1,91	31,5±1,73

Примечание: а – различия между 1 и 2, 3 и 4-й группами, б – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

(ЧСС) и уровни САД и диастолического артериального давления (ДАД).

Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 SONOST (ATL, США) с оценкой конечных систолических и диастолических объемных показателей (конечный диастолический объем – КДО, конечный систолический объем – КСО), 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.

Исследование уровней растворимых молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Bender MedSystems, Австрия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного пакета программ Statistica для Windows 8. При статистическом анализе материала данные были представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, а SD – стандартное отклонение. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Применение β-АБ в составе базисной терапии ХСН (ИАПФ, антагонисты альдостерона, диуретики, дигоксин и антикоагулянты) в течение 24 нед существенно улучшило клиническое состояние пациентов с ХСН и постоянной формой ФП (табл. 2). Согласно ШОКС, количество баллов в группе больных, получавших как карведилол, так и метопролол, значимо снизилось в 2,7 и 1,7 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Дистанция 6-минутной ходьбы, ассоциированная с ФК ХСН [41], при использовании карведилола и препаратов базисной терапии увеличилась на 53,9% ($p < 0,05$), а при длительном приеме метопролола – на 30% ($p < 0,05$). При этом установлено, что у пациентов с ХСН, получавших карведилол, имелись значимые преимущества в повышении толерантности к физической нагрузке по сравнению с данными лиц, принимавших метопролол (13,7%; $p < 0,05$).

Между тем состав базисной терапии, включающий ИАПФ, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды и антикоагулянты, был сопоставим по препаратам и сравним по использованным дозам этих средств в наблюдаемых группах. При лечении β-АБ в сочетании с дигоксином у пациентов с ХСН и ФП отмечено существенное снижение ЧСС ($p < 0,05$), а при использовании β-АБ в дополнение к ИАПФ, антагонистам альдостерона и диуретикам у пациентов с ХСН наметилась тенденция к снижению уровней САД и ДАД ($p > 0,05$).

Позитивное влияние β-АБ и комплексной базисной терапии на клиническое течение заболевания сопровождалось снижением ФК ХСН и улучшением структурно-функционального состояния миокарда (см. табл. 2). Наиболее существенные гемодинамические сдвиги достигнуты при использовании базисной терапии ХСН с применением карведилола: значимо уменьшились параметры КДО и КСО ЛЖ, ИММ ЛЖ (20; 28,4; 15,6%; $p < 0,05$). Показатели КДО и КСО ЛЖ при лечении карведилолом в составе базисной терапии ХСН были на 18,4 и 21,2% ниже, чем параметры у больных, получавших метопролола тартрат ($p < 0,05$).

Одновременно у пациентов, пролеченных карведилолом в сочетании с ИАПФ и антагонистами альдостерона, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (23,2; 21,7%; $p < 0,05$), а также имелась тенденция к сохранению более выгодной, эллипсоидной формы ЛЖ. Кроме того, у больных с ХСН, получающих карведилол в составе базисной терапии, отмечалось значимое уменьшение показателей ПЗР ЛП (13,8%; $p < 0,05$).

Таблица 3. Влияние β -АБ на уровни молекул межклеточной адгезии у больных с ХСН и ФП ишемического генеза

Показатель, группа	Контроль (n=25)	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
		исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
		1	2	3	4
sVCAM-1, нг/мл	560,8±24,40	762,1±25,50 ^a	572,2±17,71 ^{6a}	769,8±32,22 ^a	688,0±29,61 ^a
sE-селектин, нг/мл	38,2±5,81	78,6±9,82 ^a	49,6±6,21 ^{6a}	77,4±8,61 ^a	69,8±6,32 ^a

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

и ПпР ЛП (12,8%; $p < 0,05$). Эти гемодинамические сдвиги сопровождался существенным снижением параметров иОЛП (25,8%; $p < 0,05$) при тенденции к уменьшению величины ИС ЛП ($p > 0,05$). В то же время у пациентов, получавших метопролола тартрат в составе базисной терапии ХСН, зарегистрирована только тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики ($p > 0,05$).

Установлено, что исходно уровень молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина у больных с ХСН и ФП ишемического генеза был достаточно высоким, в 1,4 и 2,1 раза соответственно отличался от контроля ($p < 0,05$); табл. 3. Карведилол при длительном приеме в составе базисной терапии не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические эффекты, но и оказывал существенное воздействие на адгезивную функцию эндотелия. Эндотелийпротективные эффекты карведилола характеризовались уменьшением у больных с ХСН экспрессии молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 на 25% и sE-селектина на 36,9% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), что было на 20,2% и 40,7% ($p < 0,05$) ниже, чем у больных, получавших метопролол.

Между тем у пациентов с ХСН при длительном применении метопролола тартрата отмечена тенденция к снижению уровня растворимых молекул межклеточной адгезии, однако эти изменения были незначимыми ($p > 0,05$).

Побочные эффекты β -АБ [брадикардия (ЧСС < 50 уд/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, использовавших метопролол. В начале лечения у 3 больных, получавших метопролол, наблюдалось кратковременное усугубление ХСН, купировавшееся увеличением дозы ИАПФ и диуретиков, временным снижением дозы препарата. При брадикардии и гипотонии замедляли темпы титрования и дозы β -АБ до стабилизации артериального давления. Ни в одном случае не потребовалось отмены β -АБ.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММ ЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, играет важную роль в формировании клинического течения и исхода ХСН, а длительное применение β -АБ в сочетании с ИАПФ может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ и способствовать его регрессу, улучшая прогноз и предотвращая прогрессирование заболевания [28–31].

Значимый интерес исследователей направлен на изучение 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 очень возрастает при снижении функции ЛЖ, особенно при ХСН [41]. В ряде исследований [42], посвященных оценке ЛП при ФП, представлены лишь его размеры, оставляя объемные показатели ЛП за рамками исследований.

В нашей работе применение карведилола в составе базисной терапии ХСН более существенно, чем действие метопролола тартрата, влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению ПЗР ЛП и ПпР ЛП, снижению КДО и КСО, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. При анализе геометрии ЛП в группе пациентов, получавших карведилол, выявлено уменьшение показателя 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 использовании карведилола в составе базисной терапии ХСН уменьшение иОЛП было наиболее значимым, чем при лечении метопрололом. Позитивные гемодинамические эффекты, отмеченные при комплексном лечении с использованием карведилола в составе базисной терапии, сопровождалось 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 [29, 43]. Следует полагать, что более выраженные кардиопротективные эффекты карведилола смогли обеспечить его преимущество в снижении смертности у больных с ХСН по сравнению с действием метопролола тартрата в исследовании СОМЕТ [31].

В литературе имеются сведения, что сочетание ХСН и ФП способствует возникновению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [29, 44, 45, 50, 51]. В то же время известно, что функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул межклеточной адгезии [17, 18], гиперсекреция которых на мембранах эндотелиальных клеток отражает процесс активации эндотелия. В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют E-селектин и VCAM-1 [18–22], а индуцируют их активность провоспалительные цитокины интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α . E-селектин – эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, его синтез строго специфичен для эндотелиальных клеток [20, 45]. Гиперэкспрессия E-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, НС-клеток, эозинофилов и базофилов [15–19]. При ХСН содержание адгезивных моле-

кул существенно повышается [46, 47], 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 с ИБС, которая сопряжена с тяжестью течения заболевания [45].

В данной работе установлено, что карведилол в составе комплексной терапии ХСН оказывал существенное воздействие на содержание sVCAM-1, синтезируемой и экспрессируемой сосудистым эндотелием, и значимо влиял на уровень sE-селектина, гиперэкспрессия которых зарегистрирована у больных с ХСН и 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 в составе базисной терапии улучшает клиническое состояние больных с ХСН и ФП ишемического генеза, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно влияет на процессы ремоделирования ЛП и ЛЖ, ингибирует синтез sE-селектина и sVCAM-1. Полученные результаты, по-видимому, взаимосвязаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю α_1 , β_1 - и β_2 -адреноблокаду.

Его преимущества объясняются и тем, что карведилол обладает дополнительными свойствами, такими как антиоксидантная активность, антипролиферативные, антиапоптотические, эндотелийпротективные и иммуномодулирующие эффекты, которые самостоятельно могут уменьшить нежелательные проявления гиперактивации САС [29–31, 46–49].

Заключение

Комплексная базисная терапия ХСН с применением β -АБ улучшает клиническое состояние и повышает толерантность к физической нагрузке, замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ХСН и ФП ишемического генеза. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики и процессы ремоделирования ЛП и ЛЖ, уменьшает степень сферификации левых камер сердца, повышает сократительную функцию миокарда.

Карведилол при его использовании в составе базисной терапии больных с ХСН и ФП оказывает существенные эндотелийпротективные эффекты, уменьшает адгезивность эндотелия, способствуя ингибированию гиперэкспрессии sVCAM-1 и sE-селектина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Braunwald E. Heart failure. JASS. Heart failure 2013; 1 (1): 1–20.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker D et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200.
3. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиол. вестн. 2016; 2: 3–33.

[Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Yu. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi i ostroi serdechnoi nedostatochnosti. Kardiolog. vestn. 2016; 2: 3–33 (in Russian)]

4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (86): 8–164.
[Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSH-RKO-RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiia (KhSN) i ostraiia dekompensirovannaiia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (86): 8–164 (in Russian).]
5. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (1): 4–7.
[Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOkha-KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (1): 4–7 (in Russian).]
6. Rasoul D, Liaei F, Sban S et al. The Decentral Relationship between Heart Failure and Atrial Fibrillation – A Large Population Study. Heart 2016; 102 (Suppl.16): A7; L-A8.
7. Ускач Т.М., Терещенко С.Н., Павленко Т.А. и др. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019; 59 (2S): 4–14.
[Uskach T.M., Tereshchenko S.N., Pavlenko T.A. et al. Moduliatsiia serdechnoi sokratimosti kak vozmozhnost' terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u patsientov s sinusovym ritmom i fibrillatsiei predserdii. Kardiologiya. 2019; 59 (2S): 4–14 (in Russian).]
8. Gareva W, Piotrowicz K, Mcnütt S, Moss AJ. Implantable Cardioverter-Defibrillator Efficacy in patients with Heart Failure and Left Ventricle Dysfunction (from the Madit II Population). Am J Cardiol 2005; 95 (12): 1487–91.
9. Liang JJ, Callans DJ. Ablation For Atrial Fibrillation in heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Cardiac Fail Rev 2018; 4 (1): 1.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008; 2: 6–16.
[Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Lechenie serdechnoi nedostatochnosti v XXI veke: dostizheniia, voprosy i uroki dokazatel'noi meditsiny. Kardiologiya. 2008; 2: 6–16 (in Russian).]
11. Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. J Korean Med Sci 2015; 30 (9): 1213–25.
12. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н. и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия. Кардиология. 2015; 55 (2): 82–8.
[Babuschkina I.V., Sergeeva A.S., Pivovarov Yu.N. et al. Strukturnnye i funktsional'nye osobennosti sosudistogo endoteliia. Kardiologiya. 2015; 55 (2): 82–8 (in Russian).]
13. Davenport AP, Hyndman KA, Dbaun N et al. Endothelin. Pharmacol Rev 2016; 68 (2): 357–418.
14. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016; 2 (1): 21–40.
[Vorob'eva E.N., Vorob'ev R.I., Sbarlaeva E.A. et al. Disfunktsiia endoteliia pri serdechno-sosudistykh zabolevaniakh: faktory riska, metody diagnostiki i korrektsii. Acta Biologica Sibirica. 2016; 2 (1): 21–40 (in Russian).]
15. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. Curr Atheroscler Rep 2005; 7: 148–54.

16. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и vCAM-1 при ишемической болезни сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 4: 62–5. [Belokopytova I.S., Moskalets O.V., Paleev F.N., Zotova O.V. Diagnostic value of soluble adhesion molecules sICAM-1 and vCAM-1 in ischemic heart disease. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2013; 4: 62–5 (in Russian)]
17. 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.
18. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator-inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (1–2): 25–9.
19. Москалев А.В., Рудой А.С., Ангел А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. *Вестн. Российской военной медицинской академии*. 2017; 1 (57): 205–9. [Moskalev A.V., Rudoi A.S., Angel A.V. Kharakteristika otdel'nykh immunologicheskikh aspektov aterogeneza. *Vestn. Rossijskoi voennoi meditsinskoi akademii*. 2017; 1 (57): 205–9 (in Russian)]
20. Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (6): 892–9. [Zbito A.V., Jusupova A.O., Privalova E.V. et al. Markery endotelial'noi disfunktsii: E-selektin, endotelin-1 i faktor fon Villebranda u patsientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca, v tom chisle, v sochetanii s sakharным диабетом 2 типа. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2019; 15 (6): 892–9 (in Russian)]
21. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret I. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191–203.
22. Kruszelnicka O, Chyrchel B, Golay A et al. Differential associations of circulating asymmetric dimethyl arginine and cell adhesion molecules with metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease. *Amino Acids* 2015; 47 (9): 1951–9.
23. Петрищев Н.Н., Важна А.В., Сапегин А.А. и др. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме. *Клиническая больница*. 2015; 1 (11): 41–5. [Petrishev N.N., Vazhna A.V., Sapegin A.A. et al. Diagnosticheskaia znachimost' opredeleniia soderzhanii faktorov povrezhdeniia endotelii dlia otsenki vyrazhenosti endotelial'noi disfunktsii pri ostrom koronar'nom sindrome. *Klinicheskaja bol'nitsa*. 2015; 1 (11): 41–5 (in Russian)]
24. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction essential hypertension. *J Hypertension* 2016; 34 (8): 1464–72.
25. Shao D, Park JES, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Res* 2011; 63 (6): 504–11.
26. MЯnzel T, Gori T, Keane JF et al. Pathophysiological role of oxidative stress and endothelial dysfunction in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J* 2015; 36 (38): 2555–64.
27. Самалиук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59 (39): 4–9. [Samaliuk M.O., Grigor'eva N.Yu. Otsenka endotelial'noi disfunktsii i vozmozhnosti ee korrektsii na sovremen'nom etape u bol'nykh serdечно-sosudistyimi zabolevaniiami. *Kardiologija*. 2019; 59 (39): 4–9 (in Russian)]
28. Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р. Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2010; 3 (50): 11–5. [Zakirova A.N., Abdjukova E.R. Vliianie β-adrenoblokatorov na remodelirovanie miokarda i adgeziivnuju funktsiju endotelii u bol'nykh ishemicheskoj bolezn'ju serdca, oslozhennoj khronicheskoi serdечноj nedostatocnost'ju i fibrilliatciej predserdij. *Kardiologija*. 2010; 3 (50): 11–5 (in Russian)]
29. Packer M, Coats AJ, Fowler MV et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
30. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90.
31. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland JG et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1303–8.
32. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol* 2015; 7 (11): 719–41.
33. Liu G, Zheng X-X, Xu V-L et al. Effects of Lipophilic statins for Heart Failure: A Meta-analysis of 13 Randomised Controlled trials. *Heart Lung Circulation* 2014; 23 (10): 970–7.
34. Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю. и др. Эндотелийпротективные функции статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (5): 503–8. [Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Yu. et al. Endotelii-protektivnye funktsii statinov u muzhchin i zhenshin s koronar'nyim aterosklerozom. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2016; 12 (5): 503–8 (in Russian)]
35. Кремкова М.М., Грачев А.А., Аляви Б.А. и др. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на систолическую функцию левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. *Кардиология*. 2005; 45 (3): 85–6. [Kremkova M.M., Grachev A.A., Aliavi B.A. et al. Sravnitel'naja otsenka vlianiia valsartana i lizinopriila na sistolicheskuiu funktsiju levogo zheludochka u bol'nykh ostrym infarkt'om miokarda s zubcom Q. *Kardiologija*. 2005; 45 (3): 85–6 (in Russian)]
36. Хафизова А.Ш., Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Артериальная гипертензия*. 2015; 4 (42): 58–64. [Khafigzova A.Sh., Khamidullaeva G.A., Kurbanova D.R., Karimova B.Sh. Effektivnost' dvoinoi kombinirovannoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertenziej s vysokim serdечно-sosudistym riskom. *Arterial'naja gipertenzija*. 2015; 4 (42): 58–64 (in Russian)]
37. Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 1292: 234–8. [Britov A.N. Endotelial'naja disfunktsija i rol' beta-adrenoblokatorov v ee korrektsii pri ishemicheskoj bolezn'ju serdca. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2016; 1292: 234–8 (in Russian)]
38. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестн*. 2015; 10 (3): 3–33. [Karpov Ju.A., Kukharchuk V.V., Liakishev A.A. et al. Diagnostika i lechenie khronicheskoi ishemicheskoj bolezn'ju serdca. *Kardiologicheskii vestn*. 2015; 10 (3): 3–33 (in Russian)]
39. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdечноj nedostatocnost'. *Zhurnal Serdечноj Nedostatocnost'*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian)]

- Serdechnaia Nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
40. Косарев ММ, Обрезан АГ, Стрельников АА. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010; 11 (3): 177–84.
[Kosarev MM, Obrezan AG, Strel'nikov AA. Klinicheskie i laboratorno-instrumental'nye markery diagnostiki KbsN. Zhurnal Serdechnaia Nedostatochnost'. 2010; 11 (3): 177–84 (in Russian).]
 41. Лулева Е.Б., Никитина Н.П., Татарский Б.А. и др. Анатомические и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и развившейся фибрилляцией предсердий. Вестн. аритмологии. 2006; 46: 25–9.
[Luleva E.B., Nikitina NP, Tatarskii BA et al. Anatomicheskie i funktsional'nye izmeneniia levogo predserdiia u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i razviusheisia fibrillatsiei predserdii. Vestn. aritmologii. 2006; 46: 25–9 (in Russian).]
 42. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation – Progress in Biophysics. Mol Biol 2003; 82: 151–62.
 43. Закирова АН, Закирова Н.Э., Карамова ИМ. и др. Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 4: 19–24.
[Zakirova AN, Zakirova NE, Karamova IM. et al. Vliianie β-adrenoblokatorov na remodelirovanie miokarda, immunovospalitel'nye reaktsii i disfunktsiiu endoteliia u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2007; 4: 19–24 (in Russian).]
 44. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И. и др. Изменение свойств эндотелиальных клеток под влиянием фактора некроза опухоли α, интерферона-1 и интерлейкина-4. Иммунология. 2005; 26 (2): 83–7.
[Starikova EA, Freidlin IS, Sokolov DI. et al. Izmenenie svoistv endotelial'nykh kletok pod vlianiem faktora nekroza opukholi α, interferona-1 i interleikina-4. Immunologiya. 2005; 26 (2): 83–7 (in Russian).]
 45. Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова АН. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4: 23–7.
[Zakirova NE, Oganov RG, Zakirova AN. et al. Disfunktsiia endoteliia pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 4: 23–7 (in Russian).]
 46. Rossing L, Haendeler J, Mallat Z et al. Congestive heart failure incidence endothelial cell apoptosis: peroperative role of carvedilol. J Am Coll Cardiol 2000; 36 (7): 2081–9.
 47. 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; 9: 50–7.
[Teplakov AT, Dibirov MM, Bolotskaia LA. et al. Moduliruiushchee vliianie karvedilola na aktivatsiiu tsitokinov i regress serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh s postinfarktnoi disfunktsiei serdtsa. Kardiologiya. 2004; 9: 50–7 (in Russian).]
 48. Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Эндотелиальная протекция у больных с сердечной недостаточностью на фоне длительной терапии карведилолом. Клиническая медицина. 2003; 7: 44–7.
[Sitnikova M.Yu., Sbliakhto E.V. Endotelial'naia protektsiia u bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'iu na fone dlitel'noi terapii karvedilolom. Klinicheskaiia meditsina. 2003; 7: 44–7 (in Russian).]
 49. Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. Circulation 2002; 105 (24): 2867–71.
 50. Takabashi N, Isbibashi V, Shibumoda T et al. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. S Card Fail 2001; 7: 45–54.
 51. Freestone B, Chong AV, Nuttall S et al. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation. Thromb Res 2008; 122: 85–90.

Информация об авторах / Information about the authors

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: zinfira.67@mail.ru

Абдюкова Эльвина Расулевна – аспирант каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Викторов Виталий Васильевич – д-р мед. наук, проф., проректор по региональному развитию ФГБОУ ВО БГМУ

Закирова Нэлли Эрикловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Низамова Динара Фаварисовна – ассистент каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Aliara N. Zakirova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: zinfira.67@mail.ru

Elvina R. Abdiukova – Graduate Student, Bashkir State Medical University

Vitalii V. Viktorov – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University

Nelli E. Zakirova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University

Dinara F. Nizamova – Assistant, Bashkir State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020