

Цапаева Н.Л.¹, Козич И.А.², Колядко М.Г.³, Русских И.И.³,

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

²4-я клиническая больница, Минск, Беларусь,

³РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь

Влияние различных доз карведилола на функциональное состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа

Поступила в редакцию 6.02.2012 г.

Резюме

У 36 пациентов с ишемической болезнью сердца со стенокардией ФК II–III и сахарным диабетом 2-го типа изучено влияние различных доз карведилола – Карвелэнда (Фармлэнд, РБ) на функцию эндотелия. Установлено, что длительное применение Карвелэнда в терапевтических дозах (37,5–50 мг в сутки, средняя суточная доза – 44 мг) позволяет нормализовать показатели вазомоторной функции эндотелия и концентрации эндотелина-1, достичь выраженного антиишемического эффекта, уменьшить риск развития инфаркта миокарда, достоверно улучшить состояние внутрисердечной гемодинамики, сократительной способности миокарда и уменьшить степень сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, карведилол.

Уникальность молекулы карведилола, обуславливающая особый характер атиоксидантного, кардиопротекторного, антиишемического и антиаритмического действия, в сочетании с α -антагонистическим действием сопряжена с реализацией эффектов, потенциально положительно влияющих на прогноз при ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) [1, 6, 12]. В крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях метопролола, бисопролола и карведилола достоверно

продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности при лечении больных с ХСН [16, 17, 21]. При этом установлено, что только на фоне приема карведилола наблюдалось уменьшение смертности больных, страдающих тяжелыми формами ХСН [2, 14, 28, 30]. Проведенные к настоящему времени многоцентровые исследования показали реальную эффективность карведилола в отношении пациентов с ХСН, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, АГ и ИБС при использовании терапевтических и целевых доз препарата, обеспечивающих все вышеперечисленные эффекты [1, 3, 6, 28, 30]. Важнейшим аспектом синдрома инсулинерезистентности у пациентов с СД 2-го типа является дисфункция эндотелия, способствующая развитию оксидативного стресса, прогрессированию атеротромбоза и коронарным событиям [4, 10, 11, 19]. Оксидативный стресс является мощным стимулом секреции вазоконстрикторов: эндотелина-1, тромбоксана А₂, которые вызывают вазоспазм, усиливают пролиферацию сосудистых клеток и являются индукторами апоптоза эндотелиоцитов [22, 23]. Дисфункция эндотелия у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа рассматривается как установленный патогенетический компонент прогрессирования атеротромбоза, а уровень эндотелина-1 – как один из диагностически значимых маркеров риска кардиоваскулярных осложнений [9, 24, 25]. Карведилол улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, нейтрализуя супероксидный анион, увеличивая выброс оксида азота и уменьшая экспрессию эндотелина [1, 27, 29, 32]. Установлено, что длительный прием карведилола «реабилитирует» зоны гибернированного миокарда у пациентов с острой и хронической коронарогенной систолической дисфункцией ЛЖ, деактивируя апоптоз кардиомиоцитов [13, 20, 26, 31].

В клинической практике достаточно часто встречаются ситуации, когда, достигнув целевых уровней АД, врач не пытается увеличить дозу карведилола до терапевтической, не используя все уникальные возможности препарата. Нами проведен сравнительный анализ клинической, антиишемической и кардиопротекторной эффективности различных доз отечественного препарата карведилола – Карвелэнда (производитель Фармлэнд, РБ) у пациентов с ИБС со стенокардией ФК II–III, осложненной ХСН с сопутствующей АГ и сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что длительное (в течение года) применение Карвелэнда в терапевтических дозах (37,5–50 мг в сутки, средняя суточная доза составила 44 мг) позволяет достичь выраженного антиишемического эффекта у пациентов со стабильной стенокардией, уменьшить риск развития инфаркта миокарда, достоверно улучшить состояние внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда, уменьшить степень сердечной недостаточности [8].

В данном фрагменте представлены результаты сравнительного анализа влияния стартовых и терапевтических доз Карвелэнда на функциональное состояние эндотелия по данным ультразвукового исследования в условиях пробы с реактивной гиперемией и концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 36 пациентов с ИБС со стенокардией ФК II–III, осложненной ХСН I–III ФК (NYHA) с сопутствующей АГ 2-й

степени и СД 2-го типа, находившихся на стационарном лечении, в схему медикаментозной терапии (лизиноприл, индапамид, нитраты, кардиомагнил, диабетон и метформин, статины) которых был включен отечественный препарат Карвелэнд (Фармлэнд) в стартовой дозе 3,125 мг 1–2 раза в сутки. К выписке средняя доза препарата составила 10 мг (9,375–12,5 мг) в сутки. Основную группу составили 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин), средний возраст – $61,3 \pm 4,35$ года, которым проводилось титрование дозы препарата в течение 1–2 месяцев после выписки из стационара. Средняя терапевтическая доза Карвелэнда в основной группе составила 44 мг (37,5–50 мг в сутки). Контрольная группа была сформирована из 16 пациентов (13 мужчин, 3 женщины), средний возраст – $63,1 \pm 5,17$ года, которым не проводился дальнейший подбор дозы препарата. Средняя суточная доза Карвелэнда в период наблюдения в контрольной группе составила 15 мг (6,25–25 мг).

Постинфарктный кардиосклероз встречался у 12 (60%) основной и 10 (62,5%) пациентов контрольной группы. Степень тяжести сердечной недостаточности по тесту 6-минутной ходьбы у пациентов основной и контрольной групп на момент включения в обследование диагностирована: ХСН ФК I – в 10% случаев ($n=2$) и 6,25% ($n=1$); ХСН ФК II – в 75% случаев ($n=15$) и 75% ($n=12$); ХСН ФК III – в 15% случаев ($n=3$) и 18,75% ($n=3$) соответственно.

Критериями исключения из исследования были: инсулинзависимый и неконтролируемый СД и АГ, нефроангиосклероз, тяжелые диабетические ангиопатии, аритмии высоких градаций, перманентная форма фибрилляции предсердий.

Исследование эндотелиальной вазомоторной функции проводилось на аппарате АУ-3 «Partner» с датчиком 7,5 МГц, по методу D. Celermajer [15] с использованием ультразвука высокого разрешения. Определяли диаметр и скорость потока крови в плечевой артерии в состоянии покоя, в условиях реактивной гиперемии (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД), после сублингвального приема нитроглицерина (показатель эндотелийнезависимой вазодилатации – ЭНВД). Отсутствие прироста диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с РГ $\geq 10\%$ или возникновение парадоксальной вазоконстрикции расценивалось как нарушение ЭЗВД. Показатель эндотелиальной дисфункции определяли по разнице между изменением диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина и РГ (%) [7]. Рассчитывали коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (К) – интегральный показатель, отражающий степень выраженности эндотелиальной дисфункции, поскольку при его расчете учитывается как изменение диаметра плечевой артерии, так и скоростные характеристики кровотока в ответ на пробу с РГ [5].

Концентрацию ЭТ-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией на микропланшетном иммуноферментном анализаторе Sunrise Reader (Австрия) с помощью диагностических наборов производства DRG International Inc. (США). Для определения диапазона нормальных значений концентрации ЭТ-1 обследовано 15 практически здоровых лиц. Среднее значение составило: $3,5 \pm 0,35$ пг/мл (от 2,4 до 4,7 пг/мл).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее опубликованном сообщении [8] нами были представлены результаты сравнительного анализа показателей антиишемической активности, внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда в основной и контрольной группах при назначении различных доз Карвелэнда (табл. 1). Использование Карвелэнда в терапевтической дозе привело к достоверному увеличению дистанции теста 6-минутной ходьбы в основной группе, что сопровождалось уменьшением степени ХСН через год наблюдения: у 3 (100%) пациентов с исходной ФК III – ФК II; у 6 (40%) пациентов с исходной ФК II – ФК I. В контрольной группе отмечена положительная динамика со стороны дистанции теста 6-минутной ходьбы в целом по группе, без достоверных изменений. Уменьшение степени ХСН через год наблюдения отмечено у 1 (6,25%) пациента с исходной ФК III, у 2 (12,5%) пациентов с ФК II. У 1 (6,25%) пациента, течение заболевания которого осложнилось развитием инфаркта миокарда, через год наблюдения диагностирована ХСН ФК III. В основной группе отмечена более выраженная положительная динамика со стороны внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда: уменьшение ИИМЛЖ на 8,75% у мужчин, на 6,7% у женщин основной группы; в контрольной группе – на 5 и на 4,7% соответственно. Фракция выброса в основной группе увеличилась на 16%, в контрольной группе – на 4,34%. По данным суточного мониторирования, в основной группе отмечена достоверная положительная динамика со стороны таких показателей, как количество и продолжительность эпизодов ишемии – уменьшение на 56,8 и 61% соответственно. В контрольной группе динамика этих показателей составила – 25 и 22% соответственно. Полученные результаты согласуются с результатами других авторов [6, 20, 26]. Летальных исходов за наблюдаемый период не отмечено. У всех пациентов были достигнуты целевые уровни АД. Состояние углеводного обмена в течение года контроли-

Таблица 1
Динамика показателей кардиопротекторной и антиишемической эффективности различных доз Карвелэнда у пациентов с ИБС с сопутствующей АГ и сахарным диабетом 2-го типа

| Показатели | Исходно | | Через 1 год | |
|---|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | Основная группа, n = 20 | Контрольная группа, n = 16 | Основная группа, n = 20 | Контрольная группа, n = 16 |
| Дистанция 6 мин. ходьбы (м) | 415 ± 20,7 | 410 ± 41,3 | 495 ± 32,4* | 425 ± 13,8 |
| ФВ % | 44,6 ± 0,78 | 43,8 ± 0,65 | 51,6 ± 0,92* | 46,6 ± 0,79 |
| ИИМЛЖ г/м ² | 138 ± 5,4 | 141 ± 3,7 | 126 ± 4,4* | 136 ± 4,2 |
| Ж | 118 ± 6,5 | 120 ± 8,4 | 110 ± 6,4 | 114 ± 7,4 |
| К-во эпизодов ишемии | 8,8 ± 0,35 | 9,1 ± 0,45 | 3,8 ± 0,12** | 6,8 ± 0,35* |
| Продолжительность эпизодов ишемии (мин) | 48,6 ± 2,38 | 44,2 ± 3,1 | 18,9 ± 0,18*** | 34,6 ± 2,78* |

Примечания:

различия показателей по отношению к исходным достоверны при уровне значимости:

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

ровалось по уровню гликированного гемоглобина, который составил в среднем $6,2 \pm 0,08\%$ и $6,4 \pm 0,1\%$ в основной и контрольной группах соответственно. Устойчивая компенсация СД была достигнута результирующим воздействием адекватных доз гипогликемических препаратов (диабетон и метформин) и положительным влиянием Карвелэнда на углеводный обмен за счет снижения инсулинерезистентности [1, 6].

Известно, что вследствие активизации прооксидантных систем у пациентов с ИБС с сопутствующим сахарным диабетом происходит усиленное повреждение эндотелия и мембранных структур клеток крови [15, 23, 24]. Эндотелий сосудов играет ключевую роль в поддержании нормального их функционирования посредством синтеза вазоактивных субстанций, в первую очередь, окиси азота и эндотелина, регулирующих сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных элементов сосудистой стенки [25, 34]. Установлено, что эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете развивается достаточно рано, и морфологические изменения в сосудистом эндотелии обуславливают развитие и прогрессирование микро- и макроангиопатий [9, 18, 19, 23]. Они характеризуются усилением адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, отложением фибрина на поверхности эндотелия, повышенной пролиферацией эндотелиоцитов, увеличением количества многоядерных клеток эндотелия, утолщением базальной мембраны, увеличением площади поверхности эндотелиоцитов, повышенной текучестью их мембран и увеличением проницаемости капиллярной стенки. Эти нарушения включают потерю регулируемой вазодилатации эндотелиальными клетками и увеличенную экспрессию клеточных адгезионных молекул. В многочисленных исследованиях показано, что пациенты с СД 2-го типа и ИБС имеют выраженную эндотелиальную дисфункцию, и применение препаратов, способных восстанавливать функцию эндотелия, является обоснованной патогенетической коррекцией [12, 20, 29, 31]. В связи с этим и, основываясь на данных о том, что карведилол улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию и уменьшает экспрессию эндотелина [1, 6, 27, 31], нами изучен этот аспект дозозависимого эффекта Карвелэнда у пациентов с ИБС с сопутствующей АГ и СД 2-го типа. Динамика показателей эндотелиальной вазомоторной функции и концентрации эндотелина-1 при лечении Карвелэндом в основной (среднесуточная доза препарата – 44 мг) и контрольной (среднесуточная доза препарата 15 мг) группах в течение года наблюдения представлена в таблице 2. Исследование вазомоторной функции эндотелия у пациентов как основной, так и контрольной групп на момент включения в исследование выявило наличие выраженной эндотелиальной дисфункции. Только у 1 (5%) пациента основной и у 1 (6,25%) пациента контрольной группы была отмечена нормальная сосудистая реакция в ответ на реактивную гиперемию; прирост диаметра плечевой артерии менее 10% отмечен у 11 (55%) и 10 (62,5%) пациентов; патологическая вазоконстрикция наблюдалась у 8 (40%) и 5 (31,25%) пациентов соответственно. Включение в схему лечения Карвелэнда значительно улучшило показатели вазомоторной функции эндотелия, что совпадает с результатами других авторов [2, 27]. При этом отмечен достоверный дозозависимый эффект препарата. Контрольное исследование через год приема Карвелэнда в среднесуточной дозе 44 мг показало, что нормализация

Таблица 2

Динамика показателей эндотелиальной вазомоторной функции и концентрации эндотелина-1 у пациентов с ИБС с сопутствующей АГ и сахарным диабетом 2-го типа при назначении различных доз Карвэлэнда

| Показатели | Исходно | | Через год | |
|---|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | Основная группа, n = 20 | Контрольная группа, n = 16 | Основная группа, n = 20 | Контрольная группа, n = 16 |
| DD плечевой артерии на РГ, % | 3,27 ± 0,3 | 3,38 ± 0,9 | 8,97 ± 1,22*** | 7,65 ± 1,58** |
| Коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига | 0,07 ± 0,007 | 0,08 ± 0,009 | 0,22 ± 0,051*** | 0,16 ± 0,049** |
| DD плечевой артерии на нитроглицерин, % | 22,84 ± 1,78 | 23,24 ± 1,56 | 20,37 ± 1,43* | 22,46 ± 1,44 |
| ЭТ-1, пг/мл | 6,4 ± 0,39 | 6,1 ± 0,34 | 4,1 ± 0,26*** | 4,9 ± 0,63* |

Примечания:

различия показателей по отношению к исходным достоверны при уровне значимости:

* – p < 0,05 ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

мализация функции эндотелия отмечена у 9 пациентов (45%) основной и 5 (31,25%) контрольной группы, вазоспастическая реакция в условиях пробы с РГ в основной группе не отмечена, в контрольной группе – выявлена у 1 (6,25%) пациента. Положительная динамика показателей вазомоторной функции эндотелия в обеих группах, наиболее выраженная в основной группе, в определенной мере объясняет достигнутый антиишемический и кардиопротекторный эффекты у пациентов основной группы.

Важнейшим биохимическим маркером дисфункции эндотелия является повышение уровня эндотелина-1, который в настоящее время рассматривается как объективный предиктор тяжести и исхода острых и хронических форм ИБС. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови соответствует прогнозу годичной смертности при инфаркте миокарда, являясь прогностическим показателем, по мнению некоторых исследователей, более значимым, чем содержание предсердного натрийуретического пептида и норадреналина [2, 19, 29]. Высокое содержание ЭТ-1 в крови, отсутствие изменений или увеличение его уровня в процессе лечения являются неблагоприятными прогностическими факторами риска осложнений ИБС [10, 19, 24]. В связи с этим представляло интерес оценить способность Карвэлэнда снижать исходно высокий уровень ЭТ-1 (табл. 2). Через год приема Карвэлэнда в среднесуточной дозе 44 мг отмечена нормализация значений концентрации ЭТ-1 – 4,1±0,26 пг/мл (диапазон значений в основной группе составил 3,23–4,41 пг/мл). При назначении Карвэлэнда в суточной дозе 15 мг наблюдалась положительная динамика значений концентрации ЭТ-1 – 4,9±0,63 пг/мл в целом по группе. Нормализация показателя отмечена у 7 (43,75%) пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение в схему лечения пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей АГ и сахарным диабетом 2-го типа, Карведилола позволило положительно воздействовать на один из важнейших патогенетических механизмов

развития ишемии и прогрессирования атеротромбоза – эндотелиальную дисфункцию. При оценке динамики показателей вазомоторной функции эндотелия и концентрации ЭТ-1 установлена дозозависимая взаимосвязь нормализации этих параметров с достижением антиангинального, антиишемического и кардиопротекторного эффектов проводимой терапии. Установлено, что длительное применение отечественного препарата Карвелэнд в терапевтических дозах (37,5–50 мг в сутки) позволяет достичь выраженного антиишемического эффекта у пациентов со стабильной стенокардией, уменьшить риск развития инфаркта миокарда, улучшить состояние внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда, уменьшить степень сердечной недостаточности. С нашей точки зрения, такая информация будет являться дополнительным стимулом для индивидуализированного подбора целевых доз карведилола у этой категории пациентов.

Resume

Tsapaea N.L¹, Kozich I.A.², Koljadko M.G.³, Russkih I.I.³,

¹ Belarus National Medical University, Minsk, Belarus,

² 4-th Minsk Hospital, Belarus,

³ National Centre of Cardiology, Minsk, Belarus

Influence of different doses of Carvedilol on endothelium function in IHD patients with 2 type diabetes

Different doses of Carvedilol (Carveland, «Pharmland») on endothelium function have been studied in 36 IHD patients with 2 type diabetes. It was found that long-term treatment with Carveland in doses 37,5–50 mg per day (average daily dose 44 mg) normalizes vasomotor endothelium function and endotelin-1 concentration. It leads to evident anti-ischemic effect, risk reduction of myocardium infarction, improvement heart hemodynamic and heart contractile function, and lessen heart failure.

Key words: ischemic heart disease, diabetes 2 type, endothelial dysfunction, Carvedilol, Carveland.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков, Л.Г. Карведилол – уникальная молекула с уникальными клиническими возможностями // Здоровье Украины. – 2004. – № 91. – С. 34–38.
2. Кадочкина, Н.Г., Атрощенко, Е.С., Соловей, С.П. / Динамика функционального состояния эндотелия у больных со стабильной стенокардией напряжения и сахарным диабетом 2 типа // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 115–125.
3. Лякишев, А.А. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией. Результаты исследования GEMINI trial / А.А. Лякишев // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 82.
4. Мазуров, В.И., Якушева, В.А. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 19–26.
5. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией / О.В. Иванов, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова и др // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–42.
6. Терещенко, С.Н., Гиляревский, С.Р., Мареев, В.Ю. β -блокатор карведилол: доказанные преимущества применения // Здоровье Украины. – 2008. – № 19. – С. 27–28.
7. Функциональное состояние эндотелия у больных АГ и ИБС / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова, В.Г. Баринов и др // Кардиология. – 2000. – № 6. – С.14–17.
8. Эффективность различных доз Карвилэнда в схеме лечения пациентов с ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Цапаева Н.Л., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Геворгян Т.Т., Козич И.А.//Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 20–27.
9. Aruoma, O.I., Neerghen, V.S., Bahorun, Th., Jen, L.-S. Free radicals, antioxidants and diabetes: embryopathy, retinopathy, neuropathy, nephropathy and cardiovascular complications // Neuroembryol Aging. – 2006-07. – Vol. 4. – P. 117–137.
10. Black, H.R. The coronary heart disease paradox: the role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy / H.R. Black // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1990. – V. 15. – S. 26–38.
11. Brands, M.W. Hyperinsulinemia and hypertension / M.W. Brands, H. Halkin // NMCD. – 1993. – Vol. 3. – S. 155–157.
12. Calo, L.A. Antioxidant and anti-inflammatory effect of carvedilol in mononuclear cells of hypertensive patients / L.A. Calo, A. Semplicini, P.A. Davis // Am J Med. – 2005. – 118. – P. 201–202.
13. CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1385–1390.
14. Carvedilol Protects Better Against Vascular Events Than Metoprolol in Heart Failure Results From COMET Am Coll Cardiol, 2007; 49:963–971.
15. Celermajer, D.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in Children and adults at risk of atherosclerosis / D.E.Celermajer, R.E. Sorensen, V.W. Gooch e.a. // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P.111–115.
16. CHRISTMAS: principal results. – 2002. – Basel, F.Hoffman La Roche Ltd. – 15 p.
17. COMET: principal results. F. Hoffman La Roche Ltd., Bazel. – 2003. – 5 p.
18. Early endothelial alterations in non-insulin-dependent diabetes mellitus / Neri S., Bruno C., Leotta C. et al.// J. Clin.Lab. Res. – 1998. – Vol.28. – P. 100–103.
19. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus /Schiekofer S., Balletshofer B., Andrassy M. et al.// Seminars in Thrombosis and Hemostasis.- 2000. – Vol. 26 (5). – P. 503–511.
20. Feuerstein, G.Z., Bril, A., Ruffolo, R.R. et al. Protective effects of carvedilol in the myocardium // Amer.J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – Suppl. 11 A.
21. Feuerstein, G.Z., Poste, G., Ruffolo, R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // Drugs Today. – 1995. – Vol. 31. – Suppl F. – P. 1–23.

22. Feuerstein, G., Yue, T.-L., Ma Xo L., Ruffolo, R.R. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol // Progr. Cardiovasc. Dis. – 1998. – Vol. 41. (Suppl 1). (N 1).
23. Goycheva, P., Gadjeva, V., Popov, B. Oxidative stress and its complications in diabetes mellitus // Trakia journal of sciences. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 1–8.
24. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi et al // Circ J. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411–8.
25. Hopfner, R., Gopalakrishnan, I. Endotelin: emerging role in diabetic vascular complication // Diabetologia. – 1999. – Vol. 42. – P. 1383–1394.
26. Khattar, R. S., Senior, R., Soman, P. et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol // Am Heart J. 2001; 142: 704–713.
27. Matsuda, Y. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease / Y. Matsuda, H. Akita, M. Terashima et al. // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140, № 5. – P. 753–759.
28. Packer, M., Bristow, M.R., Cohn, J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group//N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1349–1355.
29. Stanley, W.C. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: potential for pharmacological interventions / W.C. Stanley, G.D. Lopaschuk, J.L. Hall // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 33. – P. 243–257.
30. Tendera, M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // Eur. Heart J., 2005; 7: J5–J10.
31. Weglicki, W.D. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol // Beringer Mannheim GmbH Ed. – 1994. – 31 p.
32. Yue, T.L., Mc Kenna, P.J., Ruffolo, R.R. et al. Carvedilol, a new adrenoreceptor antagonist and vasodilator antihypertensive drug, inhibits superoxide release from human neutrophils // Europ. J. Pharmacol. – 1992 d. – Vol. 214. – P. 277–280.