

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

М.Г. Глезер

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Нейрогуморальная активация обуславливает постинфарктное ремоделирование сердца, что является причиной развития сердечной недостаточности, нарушений ритма и ранней смерти пациентов. В статье рассматриваются возможности фармакологической коррекции процессов постинфарктного ремоделирования, направленной в основном на блокаду активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. С этой целью используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, а также β-адреноблокаторы, в частности карведилол.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, карведилол

Сердечная недостаточность (СН) у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), обусловлена снижением сократительной функции миокарда в результате не только некроза, но и постинфарктного ремоделирования сердца (РМС) с изменением структуры, объема и формы левого желудочка (ЛЖ), которое снижает эффективность сокращения сердца [1, 2].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, при РМС выделяют по меньшей мере пять основных процессов. В ответ на повреждение происходит **увеличение длины кардиомиоцитов**, что приводит к увеличению объема ЛЖ и первоначально – к поддержанию достаточной величины сердечного выброса (по закону Франка–Старлинга). Однако это ведет и к уменьшению толщины стенок ЛЖ

с увеличением т. н. стресса на стенку – давления на уменьшенную толщину стенки. Как компенсаторная реакция развивается **гипертрофия кардиомиоцитов** с увеличением числа саркомеров, что в дальнейшем приводит к повышению массы миокарда, в основном за счет толщины стенок сердца, и, следовательно, к усилению ишемии, т. к. на единицу массы гипертрофированного миокарда притекает меньше крови.

Также в остром периоде ИМ происходит **разрыв коллагеновых мостиков**, связывающих между собой кардиомиоциты и соединяющих их в пучки. Это приводит к смещению (“проскальзывание”, slippage) кардиомиоцитов относительно друг друга, потере сократительных элементов и к дальнейшей дилатации полости ЛЖ. Увеличивается продукция коллагена,

развивается **фиброз миокарда**. Сердце теряет свою эластичность, жесткость увеличивается, и происходящее при этом нарушение диастолической функции вносит свой вклад в развитие СН. Кроме того, отложение коллагена приводит к нарушению передачи электрических импульсов и развитию нарушений ритма.

И наконец, пятый процесс – это **ускорение апоптоза** (запрограммированной клеточной смерти), что также увеличивает потерю сократительных элементов миокарда.

Естественно, что скорость и выраженность процессов РМС существенно зависят от размера ИМ (табл. 1) [3, 4].

Наиболее выраженные изменения возникают у лиц с крупноочаговыми ИМ, причем происходит это за счет т. н. инфарктной экспансии – распро-

Таблица 1. Процесс РМС при остром ИМ

Сроки	Не Q-инфаркт	Q-инфаркт
Часы	В зоне повреждения некроз и истончение стенки, дилатация полости ЛЖ	
Часы и дни	В зоне повреждения резорбция некротической ткани, формирование тонкого рубца. В неповрежденной зоне отсутствие изменений	В зоне повреждения резорбция некротической ткани, формирование рубца, продолжается истончение стенки и дилатации полости ЛЖ. В неповрежденной зоне инфарктная экспансия – истончение стенок и slippage, дилатация полости ЛЖ
Дни и месяцы	Формирование плотного коллагенового рубца со структурной сетью ограничивает инфарктную экспансию	В зоне повреждение заканчивается истончение стенки, формируется рубец (6 недель). Продолжается инфарктная экспансия с дилатацией полости ЛЖ
Месяцы и годы	Гипертрофия живых кардиомиоцитов поддерживает сократительную массу миокарда на нормальном уровне	Продолжается истончение стенок в неповрежденных зонах с дилатацией полости ЛЖ (6 и более месяцев), затем может начаться процесс гипертрофии неповрежденных участков

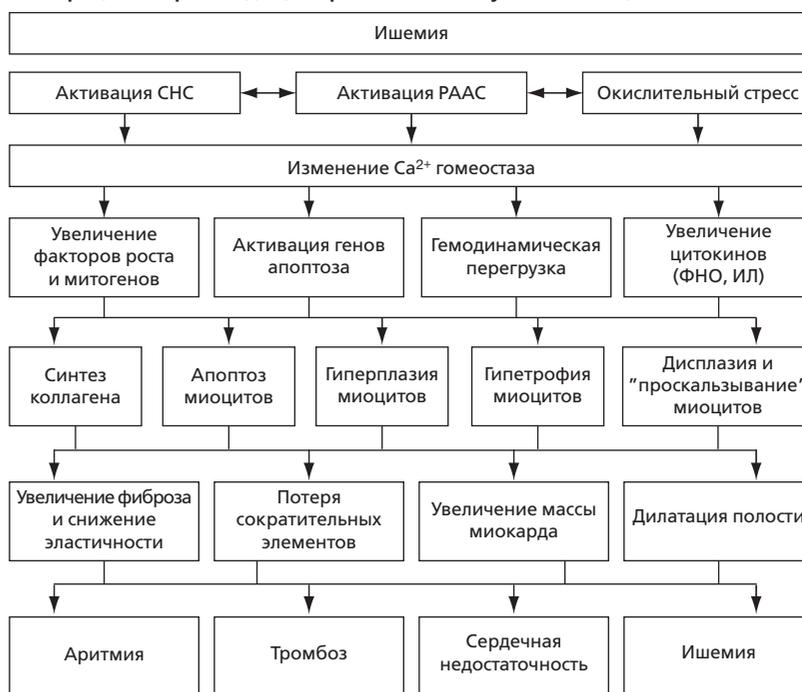
странения процессов РМС на участки миокарда, не затронутые ИМ [5].

Полагают, что главенствующее значение в процессах РМС имеют ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), симпатическая нервная системы (СНС) и окислительный стресс [6–8]. Причем повышенная активность одной из систем индуцирует активацию других (рис. 1).

Исходя из патогенеза постинфарктного РМС, для лечения больных с указанной патологией могут быть использованы по крайней мере четыре группы препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), антагонисты альдостерона и β-адреноблокаторы (БАБ).

Имеются убедительные экспериментальные и клинические доказательства участия активированной РААС в постинфарктном РМС. Так, у пациентов с ИМ и СН определяются высокие уровни альдостерона в моче и плазме. Увеличение уровня ренина происходит с помощью нескольких механизмов: стимуляции β-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек, изменения внутривисцеральной гемодинамики, стимуляции барорецепторов почек, снижения высвобождения натрия в *macula densa* и снижения насосной функции сердца. Максимальное увеличение уровня ренина наблюдается обычно к 3-му дню острого ИМ. Его концентрация коррелирует с такими осложнениями, как кардиогенный шок, фибрилляция, острая левожелудочковая недостаточность. Экспрессия АПФ в ткани сердца увеличивается как в инфарктной, так и в перинфарктной зонах, что приводит к увеличению содержания ангиотензина II (АII) в

Рис. 1. Процессы, происходящие при ишемии и обуславливающие РМС



миокарде. Важно отметить, что экспрессия рецепторов к АII возрастает именно в выживших миоцитах, что и обуславливает постинфарктное РМС. Полагают, что именно этим можно объяснить т. н. инфарктную экспансию, которая обуславливает изменения в структуре и функции сердца в течение многих месяцев после ИМ в неповрежденных зонах. Установлено также, что повышение концентрации альдостерона способствует фиброзу миокарда [16].

В связи с этим было сделано предположение, что назначение препаратов, снижающих активность РААС, в ранние сроки ИМ будет улучшать выживаемость пациентов. И действительно, как следует из данных, приведенных

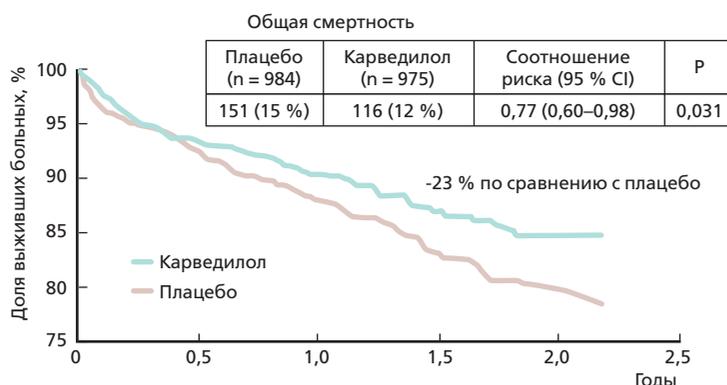
в табл. 2, ИАПФ, АРА и антагонисты альдостерона достоверно снижают общую смертность пациентов с ИМ, осложненным дисфункцией ЛЖ и СН (исследования SAVE, AIRE, TRACE, EPHEBUS, VALIANT). Не обнаружено принципиальных различий в выраженности протективного эффекта между ИАПФ и АРА (исследования VALIANT, OPTIMAAL). Также оказалось, что сочетанное применение ИАПФ и АРА не ведет к дополнительному снижению смертности пациентов с дисфункцией ЛЖ при ИМ (исследование VALIANT).

Краткосрочная активация СНС при поражении сердца имеет компенсаторное значение и направлена на поддержание артериального давления

Таблица 2. Результаты основных исследований по применению ИАПФ, АРА и антагонистов альдостерона у пациентов с острым ИМ и сниженной фракцией выброса

Исследование	Препараты	Число пациентов и смертность				p
		основная группа		группа сравнения		
		число пациентов	число умерших (%)	число пациентов	число умерших (%)	
SAVE [9]	Каптоприл/плацебо	1115	228 (20,4)	1116	275 (24,6)	0,014
AIRE [10]	Рамиприл/плацебо	1014	170 (16,8)	992	222 (22,3)	0,002
TRACE [11]	Трандолаприл/плацебо	876	304 (37,4)	873	369 (42,3)	0,001
EPHEBUS [12]	Эплеренон	3319	284 (35)	3313	386 (46)	0,008
VALIANT [13]	Валсартан/каптоприл	4909	979 (19,9)	4909	958 (19,5)	0,982
	Валсартан/каптоприл + валсартан			4885	941 (19,3)	
OPTIMAAL [14]	Лозартан/каптоприл	2733	499 (18)	2744	447 (16)	0,069

**Рис. 2. Исследование CAPRICORN: влияние карведилола на выживаемость пациентов, перенесших ИМ, осложненный в остром периоде систолической дисфункцией [15]**



и сердечного выброса. Однако если активность СНС чрезмерно высока или сохраняется длительное время, высокие концентрации катехоламинов приводят к множеству неблагоприятных эффектов. Во-первых, может происходить непосредственная гибель кардиомиоцитов. Во-вторых, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) повышает потребность миокарда в кислороде и, соответственно, увеличивает степень ишемии. В-третьих, снижается плотность  $\beta$ -адренорецепторов и их чувствительность к катехоламинам. Все это приводит к снижению сократительной способности миокарда и в конечном итоге – к СН. Определенную роль в этом играет и стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов [17], способствующая развитию гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции, что снижает сократительную способность миокарда за счет уменьшения диастолического расслабления. Кроме того, мощная стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов приводит к сужению вен и увеличению преднагрузки на сердце, что заставляет его работать с повышенной нагрузкой. Сужение артериальных сосудов и увеличение постнагрузки при воздействии катехоламинов на  $\alpha$ -адренорецепторы приводит к уменьшению перфузии органов и тканей, в первую очередь почек, что вызывает активацию РААС, и, таким образом, круг неблагоприятных патогенетических воздействий замыкается.

Хорошо известно, что назначение липофильных БАБ благоприятно влияет на течение ИМ, снижая общую

смертность пациентов, частоту внезапной смерти и повторных ИМ [18–23]. Также доказано благоприятное влияние БАБ (карведилола, метопролола, бисопролола и небиволола) на течение хронической СН [24–27].

Возможность использования БАБ при остром ИМ, осложненном дисфункцией ЛЖ, была изучена в исследовании CAPRICORN [15]. Оно проводилось в 163 центрах 17 стран мира и включило 1959 пациентов с ИМ, у которых при ЭХО-кардиографии в течение первых 7 суток заболевания выявлялось снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса < 40 %) с наличием клинических признаков СН или без них.

Пациенты были рандомизированы в две группы и получали на фоне стандартной терапии СН карведилол или плацебо. Дозу карведилола титровали с 6,25 мг 2 раза в сутки до 25,0 мг 2 раза в сутки в течение 4 и более недель.

Карведилол не случайно был выбран для лечения столь сложной категории пациентов. Этот препарат обладает уникальными свойствами. Являясь неселективным блокатором  $\alpha$ -адренорецепторов, карведилол оказывает и  $\alpha$ -адреноблокирующий эффект. В силу этого он может устранять неблагоприятные эффекты, обусловленные чрезмерной активацией СНС и связанные как со стимуляцией  $\beta$ -адренорецепторов, так и с сосудосуживающим действием, опосредованным  $\alpha$ -адренорецепторами. Этот двойной эффект обеспечивает весьма благоприятное влияние кар-

ведилола на гемодинамические параметры: не происходит снижения сердечного выброса, характерного для действия классических БАБ, и не повышается периферическое сопротивление сосудов [28, 29]. Полагают, что отчасти благоприятное действие карведилола может быть также обусловлено наличием у этого препарата прямого миотропного эффекта [30]. С  $\alpha$ -адреноблокирующим действием связывают и благоприятное влияние карведилола на метаболические показатели [31]. Карведилол обладает выраженными антиоксидантным и антипролиферативным эффектами [32], что важно при лечении пациентов с ИМ в условиях окислительного стресса. Отметим также, что к началу проведения исследования CAPRICORN были получены данные о положительном эффекте этого препарата у пациентов с различной степенью выраженности СН, в т. ч. у больных с недавним обострением СН [33]. Наконец, карведилол может уменьшать выраженность апоптоза в зоне рубца и перинфарктной зоне [34].

В исследовании CAPRICORN показано, что лечение карведилолом пациентов, перенесших ИМ, приводит к достоверному ( $p = 0,031$ ) снижению общей смертности на 23 % (рис. 2).

Следует отметить, что назначение карведилола меняет течение сердечно-сосудистого континуума. Риск развития повторного ИМ снижается при лечении карведилолом на 41 % ( $p = 0,014$ ), а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 30 % ( $p = 0,002$ ).

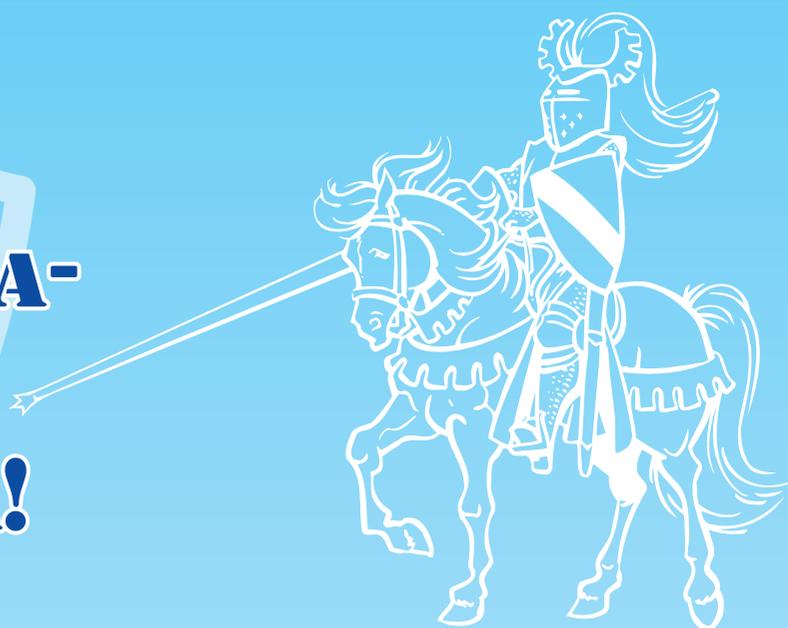
Карведилол значительно уменьшает частоту наджелудочковых и желудочковых аритмий, в наибольшей степени – жизнеугрожающих нарушений ритма (рис. 3) [35]. Важно подчеркнуть, что антиаритмический эффект наблюдается на очень раннем этапе лечения. Таким образом, назначение даже малых доз карведилола может улучшать течение и прогноз заболевания.

Оценка влияния карведилола на процессы РМС показала, что в течение первых 6 месяцев лечения у пациентов, получавших этот препарат, систолический объем ЛЖ практически не менялся, а диастолический –

# Карведигамма<sup>®</sup> (Карведилол)<sup>®</sup>

неселективный бета и альфа 1-блокатор

**ДВОЙНАЯ  
БЛОКАДА-  
ДВОЙНАЯ  
ЗАЩИТА!**



Карведигамма<sup>®</sup>

карведигамма<sup>®</sup>

## БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ

**$\beta + \alpha 1$**

подавляет активность  
ренин-ангиотензин-  
альдостероновой  
системы

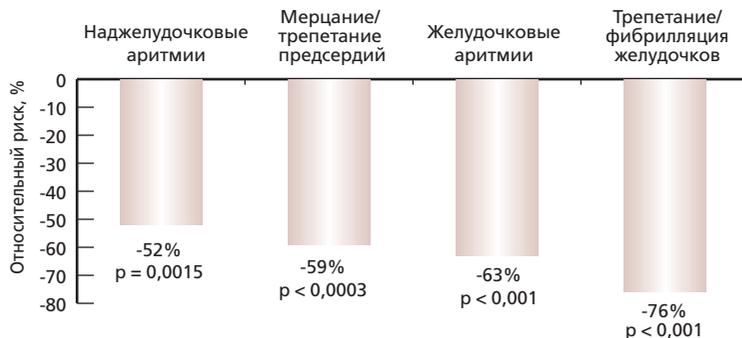
снижает  
периферическую  
резистентность  
сосудов



PHARMA

[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

Рис. 3. Исследование CAPRICORN: снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий при лечении карведилолом [35]



уменьшался в отличие от пациентов, получавших плацебо, у которых происходило прогрессивное нарастание объемов ЛЖ. Различия между группами были достоверными, составляя для конечно-систолического объема 9 мл (p = 0,042) и конечно-диастолического – 11 мл соответственно (p = 0,0023). Это вело к существенно большему увеличению сердечного выброса в группе карведилола; различия между группами были достоверными (p = 0,0096) и составили 4,2 % [36]. Хорошо известно, что низкая фракция выброса, большие объемы ЛЖ являются предиктором дальнейшего неблагоприятного течения заболевания [37].

Нами был проведен дополнительный анализ данных 153 больных (60 % мужчин), включенных в исследование CAPRICORN в московской ГКБ № 59. Средний возраст пациентов составил 64,5 ± 10,0 лет, причем больных старше 65 лет было 54 %. ИМ было преимущественно передней локализации (71 % пациентов), фракция выброса в среднем по группе составила 35,9 ± 2,9 %. Терапия в остром периоде ИМ включала: нитраты – у 96 % пациентов, гепарин – у 73 %, тромболитическая терапия проводилась 14 % больных. Назначение диуретиков в остром периоде ИМ потребовалось 47 % пациентам, сердечных гликозидов – 4 %, амлодипина – 3 %, антиаритмиков –

13 %. Всем больным назначали ИАПФ (периндоприл) с первого дня ИМ.

Анализ динамики показателей ЭХО-кардиографии в течение года после ИМ показал, что в группе, получавшей терапию карведилолом, у достоверно меньшего числа пациентов по сравнению с таковой плацебо происходило нарастание конечно-диастолического объема сердца (33 против 47 %; p = 0,04). При приеме карведилола отмечено нарастание доли лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ и снижение числа пациентов с рестриктивным типом дисфункции. В группе получавших плацебо имела место обратная тенденция. В связи с этим к 12-му месяцу наблюдения в группе, принимавшей карведилол, было достоверно меньше пациентов с выраженным нарушением диастолической функции ЛЖ и больше – с нормальной диастолической функцией в сравнении с группой плацебо.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ добавление в комплексную терапию карведилола позволяло снизить ЧСС (табл. 3), при этом не выявлено увеличения числа случаев чрезмерной брадикардии, нарушений внутрисердечной проводимости.

Пациенты, получавшие карведилол, по данным суточного мониторинга

Таблица 3. Влияние терапии карведилолом на уровень ЧСС

Показатель ЧСС	Плацебо	Карведилол	P
<b>Офисные значения</b>			
ЧСС при остром ИМ	76,1 ± 11,0	77,4 ± 10,0	НД
ЧСС на 2-й неделе терапии	74,7 ± 10,0	68,8 ± 8,0	0,03
ЧСС через 8–12 месяцев после ИМ	74,7 ± 10,0	69,5 ± 10,0	0,001
<b>Суточное мониторирование ЭКГ</b>			
ЧСС, день	76 (70–86)	69 (62–77)	0,01
ЧСС, ночь	65 (59–67)	61,5 (50–68)	НД
ЧСС максимальная	122 (111–135)	107 (98–118)	0,000001
ЧСС минимальная	51 (47–55)	57 (42–52)	0,01

Примечание. Данные суточного мониторирования ЭКГ представлены в виде медианы, в скобках указаны 25–75 перцентилей. P – наличие достоверного различия между показателями в группах лечения.

Таблица 4. Влияние карведилола и плацебо на параметры ВРС в горизонтальном и вертикальном положениях

Показатели	Карведилол (n = 21)		Плацебо (n = 21)	
	лежа	стоя	лежа	стоя
RMSSD	19,4 (11,9–26,1) #	14,8 (7,4–20,3) **	12,8 (7,8–16,6)	10,7 (6,9–14,4)
HF	96 (34–281) #	58 (15–107) **, #	44 (20–91)	25,5 (14,5–62,5) *
HF %	22,1 (11,3–40,0)	15,2 (10,1–20,1) **, #	19,8 (12,7–26,4)	7,3 (5,3–17,1) *
LF/HF	1,02 (0,64–1,90)	1,65 (1,14–2,60) *, #	1,3 (0,8–2,7)	3,1 (1,7–5,9) *
IC	3,48 (1,46–7,81)	5,58 (3,96–8,90) **, #	4,73 (2,8–7,)	12,8 (4,9–18,2) **

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей. Достоверность различий параметров ВРС в вертикальном положении тела по сравнению с горизонтальным.

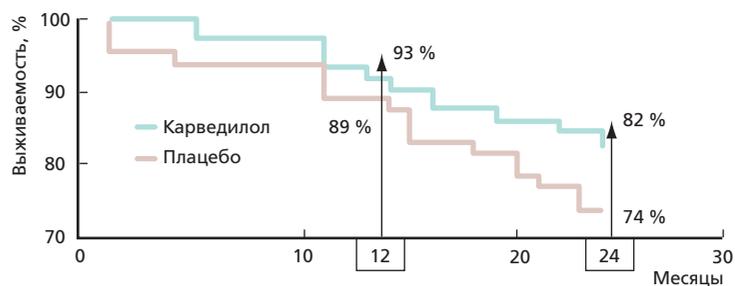
\* p < 0,05, \*\* p < 0,005, # – наличие достоверного (p < 0,05) различия между показателями ВРС в группе карведилола по сравнению с группой плацебо.

вания ЭКГ, имели достоверно меньшую ЧСС, чем получавшие плацебо. Достоверно меньшими были как среднесуточные, так и среднедневные и максимальные значения ЧСС. Среди пациентов, получавших терапию карведилолом, достоверно реже отмечались эпизоды преходящей ишемии миокарда и желудочковой экстрасистолии выше I-го класса по Лауну, в частности парных (11,4 против 23,3 %;  $p = 0,023$ ) и политопных (9,1 против 23,3 %;  $p = 0,01$ ) желудочковых эктопических нарушений ритма, в сравнении с плацебо.

Известно, что сниженная вариабельность ритма сердца (ВРС) у лиц, перенесших ИМ, является неблагоприятным прогностическим признаком [38]. У пациентов, принимавших карведилол, при обследовании через 12 месяцев показатели ВРС имели более высокие значения, особенно в параметрах, отражающих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (RMSSD, HF, HF %). Также были ниже значения индекса централизации и отношения LF/HF в положении как лежа, так и стоя (табл. 4).

При проведении активной ортостатической пробы в группе пациентов, получавших карведилол, отмечена менее выраженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Так, было достоверно

Рис. 4. Кумулятивная двухгодичная выживаемость при терапии карведилолом и плацебо



( $p = 0,0001$ ) меньше людей, у которых при переходе в вертикальное положение мощность спектра LF и доля LF % увеличивались (24 против 48 %) и наблюдалось достоверно меньшее нарастание в ортостатическом положении индекса централизации (IC). В то же время значения мощности высокочастотного спектра HF и HF % в положении стоя были достоверно выше, чем при терапии плацебо [39].

Важно, что при терапии карведилолом отмечено улучшение клинического течения заболевания и через 12 месяцев терапии в группе получавших карведилол было почти вдвое меньше пациентов с нарастанием признаков СН в сравнении с плацебо (30,6 против 58,7 %,  $p = 0,0008$ ), достоверно большее число пациентов имели I функциональный класс СН по NYHA (37 и 17 % соответственно) и достоверно меньшее – II функциональный класс

(37 и 50 % соответственно). Частота неблагоприятных событий (госпитализация и/или смерть) была достоверно меньше среди пациентов, получавших карведилол (27 против 41 %;  $p = 0,01$ ), так же как и число повторных ИМ, включая фатальные (5 против 14 %;  $p = 0,03$ ). Кумулятивная двухгодичная смертность при терапии карведилолом также была существенно ниже (рис. 4).

Таким образом, для уменьшения выраженности постинфарктного РМС, предупреждения развития или прогрессирования СН, снижения частоты повторных неблагоприятных ишемических событий и смертности пациентов необходимо начиная с ранних сроков заболевания использовать препараты, доказавшие свою эффективность в лечении столь сложной и прогностически неблагоприятной группы больных, как пациенты с ИМ и дисфункцией ЛЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Francis GS, Chu C. Post-infarction myocardial remodeling: why does it happen? *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. N):31–36.
- Yoshida H, Tanonaka K, Miyamoto Y, et al. Characterization of cardiac myocyte and tissue beta-adrenergic signal transduction in rats with heart failure. *Cardiovasc Res* 2001;50(1):34–45.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161–72.
- Gaudron P, Eilles C, Kugler I, et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993;87(3):755–63.
- Zardini P, Marino P, Golia G, et al. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993;72(19):98G–106G.
- Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006;6:983–91.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodeling. *Cardiovasc Res* 2009;81(3):449–56.
- Fujii H, Shimizu M, Ino H, et al. Oxidative stress correlates with left ventricular volume after acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2002;43(3):203–09.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the
- survival and ventricular enlargement trial – the SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–28.
- TRACE Study Group. A clinical trial of angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study. *N Engl J Med* 1995; 333:1670–76.
- Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenon, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial

- infarction *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
13. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.
  14. Dickstein K, Kjekshus J, et al. and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–60.
  15. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–90.
  16. Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol* 2006;97(10A):4F–12F.
  17. Woodcock EA, Du XJ, Reichelt ME, et al. Cardiac alpha 1-adrenergic drive in pathological remodelling. *Cardiovasc Res* 2008;77(3):452–62.
  18. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2(8498):57–66.
  19. Metoprolol in acute myocardial infarction. Patient population. The MIAMI Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;56(14):10G–4G.
  20. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80(9B):35J–39J.
  21. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2(8251):823–27
  22. Pedersen TR. The Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. *Circulation* 1983;67(6 Pt 2):149–53.
  23. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The G teborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(6 Pt 2):126–32.
  24. MERIT-HF Study Group. 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.
  25. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of Carvedilol, a Vasodilator–Blocker, in Patients With Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease *Circulation* 1995;92:212–18.
  26. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90(4):1765–73.
  27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215–25.
  28. Tomlinson B, Cronin CJ, Graham BR, et al. Haemodynamics of carvedilol in normal subjects compared with propranolol, pindolol, and labetalol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl. 11):S69–75.
  29. Hombach V, Kochs M, Hoher M, et al. Hemodynamic profile of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(Suppl. 2):S101–103.
  30. Abshagen U. A new molecule with vasodilating and beta-adrenoceptor blocking properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl. 11):S23–32.
  31. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al; GEMINI Investigators Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2227–36.
  32. Carreira RS, Monteiro P, Gon Alves LM, et al. Carvedilol: just another Beta-blocker or a powerful cardioprotector? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006;6(4):257–66.
  33. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289(6):712–18.
  34. Yang YJ, Chen YF, Ruan YM, et al. Beneficial effects of carvedilol on cardiomyocyte apoptosis and bcl-2/bax expression after acute myocardial infarction an experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86(13):919–22.
  35. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):525–30.
  36. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al; CAPRICORN Echo Substudy Investigators Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004;109(2):201–06.
  37. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44–51.
  38. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, et al. Prognostic Significance of Heart Rate Variability in Post-Myocardial Infarction Patients in the Fibrinolytic Era The GISSI-2 Results. *Circulation* 1996;94:432–36.
  39. Павлова Н.Б., Глезер М.Г., Бойко Н.В. и др. Влияние длительной терапии карведилолом на вариабельность ритма сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, осложнившийся систолической дисфункцией // Сердечная недостаточность. 2002. Т. 3. № 9. С. 357–60.

Информация об авторе:

Глезер Мария Генриховна – профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова.  
Тел. 8(499) 972-96-12, факс 8(499) 978-16-76, e-mail: glezermg@mtu-net.ru