

Сравнение гемодинамических и биохимических эффектов карведилола и атенолола и их влияние на прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших эпизод нестабильной стенокардии

Л.А. Иванова, С.Г. Канорский

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Применение β -адреноблокаторов у больных с инфарктом миокарда (ИМ), развившимся на фоне сахарного диабета (СД), основывается на патофизиологических представлениях и данных подгруппового анализа результатов проведенных исследований. В ряде работ было показано, что терапия β -адреноблокаторами особенно эффективна у пациентов с СД [1–3]. Поэтому назначение β -адреноблокаторов рекомендуется всем больным СД при развитии острого коронарного синдрома, разумеется, в отсутствие общеизвестных противопоказаний [4]. Кроме того, у таких пациентов чаще развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при которой удается значительно улучшить прогноз, длительно применяя некоторые β -адреноблокаторы [5–7].

Крупных рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности отдельных β -адреноблокаторов у больных СД 2, перенесших эпизод нестабильной стенокардии (НС), не проводилось.

Цель работы – сопоставить гемодинамические, биохимические и прогностические эффекты карведилола и атенолола у больных СД 2, перенесших эпизод НС.

Материал и методы исследования

В исследование включено 70 больных СД 2, осложнившимся НС. Во всех случаях диагностировались прогрессирующая стенокардия напряжения или впервые возникшая тяжелая стенокардия III–IV функциональных классов, появившаяся в предшествующий месяц [8, 9]. В соответствии с критериями С. Hamm и E. Braunwald [10], все больные на момент включения в работу имели первичную НС (развившуюся без экстракардиальных факторов) I В класса (прогрессирующая или впервые возникшая стенокардия без стенокардии покоя).

Кроме общепринятой терапии НС, пациентам случайным образом выбирали для лечения β -адреноблокатор карведилол – до 25–50 мг/сут (1-я группа, $n=35$) или атенолол – до 50–100 мг/сут (2-я группа, $n=35$). В процессе контролируемой терапии отмечали смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту повторных госпитализаций по поводу НС и случаев развития ИМ. Обследование пациентов в динамике проводилось в условиях стационара после стабилизации их состояния, а также через 6 месяцев. Кроме общеклинического исследования выполнялись перечисленные ниже методики.

1. Биохимическое исследование крови (липидный спектр, глюкоза плазмы, гликозилированный гемоглобин A1C, MB-фракция креатинфосфокиназы, сердечные тропонины).

2. Запись стандартной ЭКГ в 12 отведениях проводилась на регистраторе «Shiller Cardiovit CH-6340» (Швейцария).

3. Эхокардиографическое исследование проводили по стандартной методике [11] на ультразвуковом аппарате «Combison 420» (Австрия). В М-режиме определяли следующие

параметры левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (мм), конечный систолический размер (мм), продольный размер (мм), толщину задней стенки (мм), толщину межжелудочковой перегородки (мм). Конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ рассчитывали по методу Simpson, после чего вычисляли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (%). Массу миокарда ЛЖ вычисляли по формуле R. Devereux и соавт. [12]. Рассчитывали индекс сферичности (ед) и относительную толщину стенки ЛЖ (%). Конечный диастолический объем, конечный систолический объем и массу миокарда ЛЖ индексировали к площади тела.

Диастолическая функция ЛЖ исследовалась путем регистрации доплеровского трансмитрального диастолического потока. Определяли максимальные скорости раннего (V_e , см/с) и позднего (V_a , см/с) наполнения ЛЖ, их соотношение (V_e/V_a , ед), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (мс). Структуру диастолического наполнения ЛЖ классифицировали в соответствии с традиционными критериями [13]. Псевдонормальный тип трансмитрального диастолического потока идентифицировали с помощью пробы Вальсальвы.

4. Тест с 6-минутной ходьбой [14].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы SPSS 12.0. С помощью теста Колмогорова–Смирнова определялась нормальность распределения показателей, что позволило использовать методы параметрической статистики. Полученные данные представлены как средние величины $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Сравнение средних групповых величин по количественным признакам проводилось с помощью t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, по качественным признакам – по тесту χ^2 . Статистическую значимость определяли с помощью двухстороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,025$.

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в группах карведилола и атенолола		
Показатель	Группа обследованных	
	Карведилол	Атенолол
Количество пациентов (n)	35	35
Пол:		
мужской (n)	20	22
женский (n)	15	13
Возраст, годы ($M \pm m$)	62,5 $\pm$ 5,3	64,6 $\pm$ 5,9
Давность заболевания СД, годы ($M \pm m$)	14,8 $\pm$ 1,6	15,7 $\pm$ 1,8
Гипогликемизирующая терапия:		
глибенкламид (n)	24	27
гликлазид (n)	3	2
другие препараты (n)	8	6
Артериальная гипертензия (n)	20	18
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm m$)	28,4 $\pm$ 1,2	29,3 $\pm$ 1,1

Таблица 2

Динамика основных эхокардиографических параметров ЛЖ на фоне лечения карведилолом в сравнении с ателололом (M±m)				
Показатель	Группа обследованных			
	Карведилол		Ателолол	
	исходно n=35	через 6 месяцев n=33	исходно n=35	через 6 месяцев n=31
ИКДО, мл/м ²	100,3±6,7	90,9±5,7	95,8±6,4	96,3±6,5
ИКСО, мл/м ²	48,5±2,4	36,4±1,9*	46,1±2,5	44,6±2,4
ФВ, %	51,6±1,2	60,0±1,5*	51,9±1,4	53,7±1,6
ОТС, ед.	33,9±0,8	35,1±1,2	35,6±1,0	35,3±1,1
ИС, ед.	0,68±0,02	0,64±0,02	0,67±0,02	0,67±0,02
ИММ, г/м ²	154,0±6,8	143,2±6,4	148,6±6,6	150,7±6,8
Ve, см/с	66,3±4,1	60,7±3,8	65,1±3,7	66,0±3,5
Va, см/с	48,9±3,4	53,6±3,6	48,3±3,1	47,5±3,2
Ve/Va, ед.	1,36±0,12	1,13±0,08*	1,35±0,10	1,39±0,09
ВИР, мс	90,3±4,4	94,7±4,3	88,7±4,1	86,5±3,9

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ; ИКСО – индекс конечно-систолического объема ЛЖ; ФВ – фракция выброса ЛЖ; ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ; ИС – индекс сферичности ЛЖ; ИММ – индекс массы миокарда; Ve – максимальная скорость пика Е трансмитрального кровотока; Va – максимальная скорость пика А трансмитрального кровотока; ВИР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ. Примечание. *p<0,025.

Результаты исследования

Демографические и клинические показатели в обеих группах при включении пациентов в исследование оказались сопоставимыми (см. табл. 1). Не выявлялось значительных различий по полу, возрасту, давности существования СД, частоте применения отдельных гипогликемизирующих препаратов, наличия сопутствующей артериальной гипертензии и индексу массы тела. Поэтому представлялось возможным объяснить наступавшие в ходе лечения изменения показателей влиянием проводившейся фармакотерапии.

Средняя доза карведилола, достигавшаяся в процессе ее титрования и использовавшаяся для длительной терапии, составляла 39,2±6,7 мг/сут, ателолола – 56,3±8,5 мг/сут.

Динамика основных параметров эхокардиографии при длительной терапии карведилолом в сравнении с ателололом представлена в табл. 2. Из приведенных в ней данных следует, что по исходным структурно-геометрическим и функциональным показателям ЛЖ группы существенно не различались.

Через полгода лечения карведилолом отмечалось значительное увеличение средней величины фракции выброса ЛЖ на 16,3% (p<0,025). Рост этого показателя систолической функции ЛЖ происходил на фоне снижения индексов конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ на 9,4% (p>0,025) и 24,9% (p<0,025) соответст-

венно. В контрольной группе тенденция к увеличению индекса конечно-диастолического объема ЛЖ и снижению индекса конечно-систолического его объема сопровождалась несущественным ростом фракции выброса ЛЖ (на 3,5%, p>0,025).

Уменьшение выраженности дилатации полости ЛЖ приводило к увеличению относительной толщины его стенки (на 3,5%, p>0,025) и снижению индекса сферичности (на 5,9%, p>0,025). В контрольной группе эти показатели практически не изменялись. Длительный прием карведилола, в отличие от ателолола, обеспечивал тенденцию к регрессу гипертрофии ЛЖ, индекс массы его миокарда снижался на 7% (p>0,025).

Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ снижалась на 8,4% (p>0,025), а максимальная скорость предсердного его наполнения увеличивалась на 9,6% (p>0,025), в результате чего их соотношение достоверно уменьшалось на 16,9% (p<0,025). Время изоволюметрического расслабления удлинлялось на 4,9% (p>0,025).

Карведилол улучшал ($\chi^2=11,306$, p=0,023) спектр трансмитрального диастолического кровотока вследствие трансформации у части больных рестриктивного типа диастолического наполнения ЛЖ в псевдонормальный, псевдонормальный – в ригидный, а ригидного – в нормальный (табл. 3).

Толерантность пациентов к физической нагрузке возрастала при длительном лечении каждым из β-адреноблокаторов. В группе карведилола дистанция 6-минутной ходьбы уве-

Таблица 3

Изменения типов диастолической функции ЛЖ на фоне лечения карведилолом				
Время исследования	Тип диастолической функции ЛЖ			
	Нормальный	Ригидный	Псевдонормальный	Рестриктивный
Исходно (n=33)	0	8	23	2
Через 6 месяцев (n=33)	2	19*	11*	1

*p<0,025.

Таблица 4

Динамика параметров липидного и углеводного обмена на фоне лечения карведилолом в сравнении с ателололом (M±m)				
Показатель	Группа обследованных			
	Карведилол		Ателолол	
	исходно n=35	через 6 месяцев n=33	исходно n=35	через 6 месяцев n=31
Общий ХС, ммоль/л	6,3±0,2	6,4±0,3	6,4±0,2	6,6±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,2	4,0±0,3	4,0±0,3	4,1±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,1	0,98±0,1	0,95±0,1	0,93±0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,8±0,3	2,7±0,2	2,8±0,2	2,8±0,2
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6,8±0,4	6,7±0,3	6,7±0,3	6,9±0,4
Гемоглобин А1с, %	8,2±0,4	7,5±0,4	8,1±0,4	7,9±0,5

Таблица 5

Частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения карведилолом в сравнении с атенололом			
Показатель	Группа обследованных		p
	Карведилол n=35	Атенолол n=35	
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	8 (22,9%)	13 (37,1%)	>0,025
Инфаркт миокарда	4 (11,4%)	6 (17,1%)	>0,025
Смерть от сердечно-сосудистых причин	2 (5,7%)	4 (11,4%)	>0,025

личивалась с $347,2 \pm 21,8$ до $379,5 \pm 24,6$ м (на 9,3%, $p > 0,025$), что примерно соответствовало степени ее изменений в контрольной группе.

Изменения параметров липидного и углеводного обмена в группах карведилола и атенолола могут быть прослежены по табл. 4. Как следует из таблицы, исходные значения показателей в сравнивавшихся группах существенно не различались. Длительный прием карведилола (как и атенолола) сопровождался тенденцией к увеличению концентрации в плазме крови общего холестерина на 1,6% ($p > 0,025$). При этом повышался уровень липопротеидов низкой плотности (на 2,6%, $p > 0,025$) и липопротеидов высокой плотности (на 2,1%, $p > 0,025$), а содержание триглицеридов уменьшалось (на 3,6%, $p > 0,025$).

Уровень глюкозы плазмы крови натощак снижался через 6 месяцев лечения карведилолом (на 1,5%, $p > 0,025$), содержание гемоглобина A1c изменялось несущественно.

В течение полугода контролируемой терапии карведилолом зарегистрированы следующие сердечно-сосудистые осложнения (табл. 5). Отмечавшаяся тенденция к уменьшению частоты госпитализаций по поводу ИС, случаев развития ИМ и наступления смерти от сердечно-сосудистых причин в группе лечения карведилолом по сравнению с контролем не достигала статистической значимости.

Обсуждение

Снижение поступления кислорода к миокардиальным клеткам у больных СД может быть связано не только с сужением просвета крупных коронарных артерий, но и поражением мелких артериол, обусловленным наличием диабетической микроангиопатии. Развитие фиброза периваскулярных тканей, а затем и самого миокарда приводит к увеличению его жесткости, нарушению диастолической и систолической функций. Следовательно, применение у больных ИБС на фоне СД препаратов, улучшающих функцию миокарда, представляется патогенетически обоснованным. В первую очередь к ним относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -адреноблокаторы [15–17].

В нашей работе карведилол обеспечивал значительное увеличение фракции выброса ЛЖ, в то время как при лечении атенололом наблюдалась лишь тенденция к ее повышению. Согласно результатам крупных рандомизированных клинических исследований, не все β -адреноблокаторы улучшают прогноз больных с дисфункцией ЛЖ [18]. Наилучшим образом доказана возможность улучшения выживаемости пациентов с ХСН при длительном лечении метопрололом CR, бисопрололом и карведилолом, общим свойством которых является липофильность [5, 19, 20].

Атенолол является гидрофильным препаратом, что ограничивает его способность накапливаться в тканях, в том числе в миокарде, и оказывать кардиопротективное действие [21].

В качестве возможных механизмов улучшения выживаемости больных ИБС и дисфункцией ЛЖ при лечении β -адреноблокаторами упоминаются антиишемический эффект, снижение симпатической гиперактивности и артериального давления [18]. Существует также точка зрения, что практически все позитивные эффекты этого класса препаратов при ИБС могут быть обусловлены их брадикардическим действием [22].

Способность β -адреноблокаторов вызывать регресс геометрических и функциональных нарушений ЛЖ, по-видимому, обуславливается обратным развитием внутриклеточных белковых нарушений [23]. Благодаря отрицательным инотропному и хронотропному эффектам β -адреноблокаторов снижается потребление миокардом кислорода, что приводит к улучшению перфузии ишемизированных зон миокарда, способствуя при этом выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации. При этом уменьшается переполнение кардиомиоцитов кальцием. Теоретически возможно улучшение и диастолической функции сердца [24], что однако не достигалось у исследованных нами больных СД, перенесших эпизод ИС, при лечении атенололом. Способность β -адреноблокаторов воздействовать на миоциты и процессы интерстициального роста является ключевым фактором в их способности ингибировать процессы ремоделирования [18].

На вопрос о влиянии β -адреноблокаторов на диастолическую функцию ЛЖ до последнего времени не давалось однозначного ответа. В отличие от атенолола, карведилол в нашем исследовании улучшал не только систолическую, но и диастолическую функцию ЛЖ. Наблюдавшиеся изменения структуры диастолы можно рассматривать как результат снижения жесткости миокарда ЛЖ и облегчения опорожнения левого предсердия. Особенностью фармакологического действия карведилола является не только блокирование сразу трех типов адренергических рецепторов (α_1 -, β_1 - и β_2 -), вследствие чего препарат вызывает расширение прекапилляров и снижает постнагрузку [25]. У карведилола также выявлен ряд дополнительных положительных свойств.

В исследовании у крыс с экспериментальным ИМ карведилол, в отличие от метопролола, оказывал выраженное антипролиферативное действие, ограничивая образование коллагена вне зоны поражения и гипертрофию миокарда [26]. Разумеется, предотвращение и/или регресс фиброзных изменений миокарда ЛЖ должны предупреждать развитие тяжелых форм его диастолической дисфункции. По данным другой подобной экспериментальной работы, карведилол также превосходил метопролол и пропранолол в способности ограничивать постинфарктное ремоделирование ЛЖ за счет кардиопротективного влияния на ишемизированный, но жизнеспособный миокард [27]. Положительную роль у пациентов с ИБС, особенно на фоне СД, приводящего к окислительному стрессу, может играть и антиоксидантный эффект карведилола [28].

Известна способность этого препарата ограничивать гиперактивность не только симпатико-адреналовой, но и ренин-ангиотензиновой систем [29]. У больных с умеренной ХСН карведилол не уступал каптоприлу в способности уменьшать гипертрофию ЛЖ и ремоделирование его полости, благодаря значительному уменьшению конечного систолического объема в большей степени, чем ингибитор АПФ, увеличивал фракцию выброса ЛЖ [30].

У крыс с экспериментальным СД и хронической перегрузкой давлением в результате пережатия аорты D.Grimm и соавт. [31] наблюдали ограничение гипертрофии ЛЖ при использовании карведилола.

Вероятно, более выраженное кардиопротективное действие карведилола и обеспечило снижение общей смертности

при его использовании у больных с ХСН на протяжении в среднем 5 лет на 17% ($p=0,0017$) по сравнению с лечением метопрололом в исследовании COMET [32].

Исследований, в которых оценивались бы метаболические эффекты β -адреноблокаторов у больных СД 2, перенесших эпизод НС, до настоящего времени не проводилось. Дать ответ на закономерно возникающий вопрос о причине наблюдавшихся неоднозначных изменений липидного и углеводного обмена при длительном применении карведилола и атенолола затруднительно. Нельзя исключить, что они в известной степени являются отражением таких же неоднозначных изменений гемодинамики при различных вариантах

β -адреноблокирующей терапии. Впрочем, отмечавшиеся разнонаправленные тенденции не достигали статистической значимости. Согласно полученным нами данным, карведилол и атенолол в использованных дозах метаболически нейтральны, что позволяет без особых опасений применять их у данной категории пациентов.

Карведилол обеспечивал тенденцию к снижению частоты повторных госпитализаций по поводу НС, случаев развития ИМ и наступления смерти по сравнению с атенололом. Однако главным образом из-за в целом небольшого количества наступавших осложнений эти различия не достигали уровня статистической значимости.

Литература

- Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 339. - P. 489-497.
- Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. Are β -blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials // Am. Heart J. - 2003. - Vol. 146. - P. 848-853.
- McDonald C.G., Majumdar S.R., Mahon J.L., Johnson J.A. The effectiveness of β -blockers after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28. - P. 2113-2117.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al.; Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // Eur. Heart J. - 2004. - Vol. 25. - P. 1341-1362.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 9-13.
- Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 1651-1658.
- Deedwania P.C., Giles T.D., Klibaner M. et al.; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 149. - P. 159-167.
- Campeau L. Grading of angina pectoris // Circulation. - 1976. - Vol. 54. - P. 522-523.
- Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. - P. 1406-1432.
- Hamm C.W., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 118-122.
- Фейгенбаум Х. Эхокардиография. / Пер. с англ. под ред. Митькова В.В. - М.: Видар, 1999. - 512 с.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 450-458.
- Алексин М.Н., Седов В.П. Допплер-эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка // Тер. архив. - 1996. - № 12. - С. 84-88.
- Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure // C. M. A. J. - 1985. - Vol. 132. - P. 919-923.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2007. - № 1. - С. 4-41.
- Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 1825-1852.
- Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 1115-1149.
- Bristow M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 558-569.
- 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. - Vol. 353. - P. 2001-2007.
- Dargie H.J. 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.
- Hjalmarson A. Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? // Basic. Res. Cardiol. - 2000. - Vol. 95. - Suppl. 1. - P. I41-I45.
- Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge // Cardiovasc. Drugs Ther. - 2001. - Vol. 14. - P. 589-595.
- Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. - 2002. - № 4. - С. 161-164.
- Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R. et al. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 2103-2109.
- Cohn J.N. Overview of the treatment of heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 80. - P. 21-61.
- Wei S., Chow L.T., Sanderson J.E. Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen postinfarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 276-281.
- Yaoita H., Sakabe A., Maehara K., Maruyama Y. Different effects of carvedilol, metoprolol, and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 975-980.
- Ferrari R., Angoletti L., Comini L. et al. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure // Eur. Heart J. - 1998. - Suppl. B. - P. B2-B11.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) // Сердечная недостаточность. - 2001. - № 2. - С. 84-92.
- 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. - Vol. 142. - P. 704-713.
- Grimm D., Jabusch H.C., Kossmehl P. et al. Experimental diabetes and left ventricular hypertrophy: effects of beta-receptor blockade // Cardiovasc. Pathol. - 2002. - Vol. 11. - P. 229-237.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 7-13.