

Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции

Ю.Н. БЕЛЕНКОВ, Е.В. ПРИВАЛОВА, Ю.А. ДАНИЛОГОРСКАЯ, Е.А. ЖЕЛЕЗНЫХ, Л.В. КНЯЗЕВА, Е.А. СЕРГЕЕВА

Oxidative stress in chronic heart failure. Opportunities of pharmacological correction

YU.N. BELENKOV, E.V. PRIVALOVA, YU.A. DANILOGORSKAYA, E.A. ZHELEZNIKH, L.V. KNYAZEVA, E.A. SERGEEVA

ММА им. И.М. Сеченова

Сокращения

АГ — артериальная гипертензия
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 АРА — антагонисты рецепторов альдостерона
 АТII — ангиотензин II
 АТФ — аденозинтрифосфат
 АФК — активные формы кислорода
 БАБ — β-адреноблокаторы
 ИЛ-1β — интерлейкин-1β
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 МДА — малоновый диальдегид
 O₂⁻ — супероксид-анион
 ОС — окислительный стресс

ПОЛ — перекисное окисление липидов
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СР — свободные радикалы
 СРБ — С-реактивный белок
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ФВ — фракция выброса
 ФК — функциональный класс
 ФНО-α — фактор некроза опухоли α
 ФР — факторы риска
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 eNOS — NO-синтаза
 NO — оксид азота

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) служат основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидности у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. В связи с этим интерес к изучению этиологии и патогенеза ССЗ не ослабевает. Последние годы ознаменовались повышенным интересом к изучению роли окислительного стресса (ОС). Известно, что в норме многие метаболические процессы в организме — синтез аденозинтрифосфата (АТФ), детоксикация лекарственных соединений протекает с участием свободных радикалов (СР). В настоящее время показано, что усиление генерации активных форм кислорода (АФК) предшествует и способствует прогрессированию таких заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет [39]. Определение уровня продуктов окисления оказалось более информативным при установлении взаимосвязи интенсивности окислительных процессов с клиническими проявлениями ССЗ, в частности выраженности стенокардии, аритмии. Кроме того показано, что классические факторы риска (ФР) развития сосудистых заболеваний — дислипидемия, АГ, сахарный диабет — запускают процессы перекисного окисления, причем, чем больше ФР выявляется у пациента, тем выраженнее протекают процессы окисления [20].

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одним из исходов многих ССЗ, определяя прогноз и выживаемость больных. Поэтому представляется важным оценивать роль АФК в прогрессировании ХСН. Кроме того, положительное влияние современных лекарственных препаратов, используемых для профилак-

тики и лечения ССЗ, во многом обусловлено не только их прямым действием (антигипертензивным, гиполипидемическим, антиагрегантным), но и дополнительными (плейотропными) эффектами, важнейшими из которых являются антиоксидантные и противовоспалительные.

Окислительный стресс при сердечной недостаточности

В настоящее время общепризнанной является нейрогуморальная теория ХСН. Согласно ей, основными патогенетическими звеньями развития и прогрессирования ХСН считаются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатико-адреналовой системы. Адренергическая стимуляция вместе с постоянной активацией РААС вызывает коронарную и периферическую вазоконстрикцию, усиливает задержку почками натрия и воды, что ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу. Наряду с активацией нейрогормонов важная роль в патогенезе ХСН принадлежит иммуновоспалительным реакциям с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2, 33].

АФК могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота (NO), что ведет к усугублению дисфункции эндотелия, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток. Кроме того, СР повреждают кардиомиоциты и способствуют структурной модификации их липидного бислоя с последующим ремоделированием миокарда, что приводит к ухудшению его сократительной функции [1, 21, 29]. В то же время известно, что мощным фактором активации ПОЛ, иммуновоспалительных про-

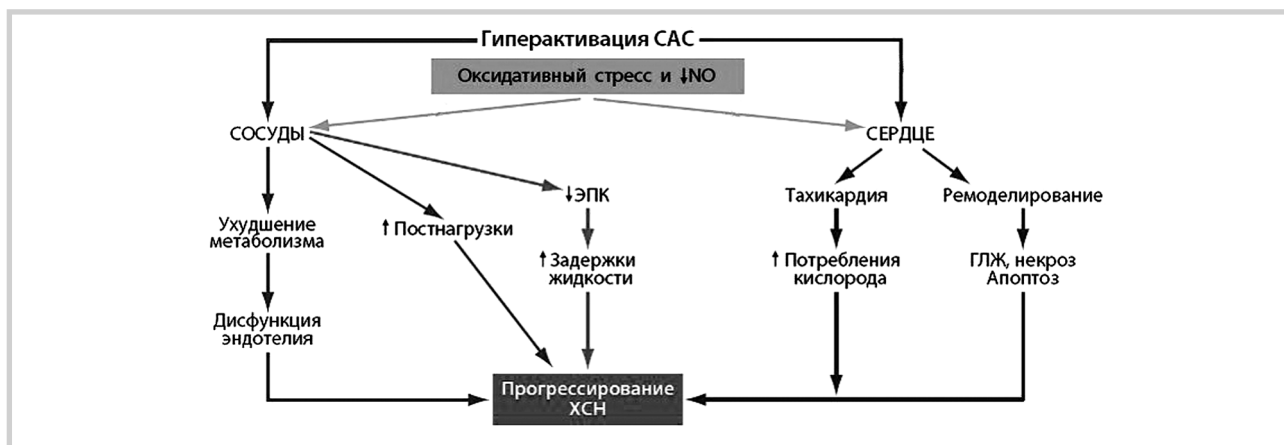


Рисунок. Центральные и периферические механизмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) в связи с гиперактивацией симпатико-адреналовой системы (САС). [Цит. по В.Ю. Марееву, 2007 с изм.].

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

цессов и экспрессии цитокинов является гиперактивация симпатико-адреналовой системы (см. рисунок) [1, 33].

Повышение активности окислительных реакций при ХСН было подтверждено в исследованиях *in vitro* и на животных, а также в многочисленных клинических испытаниях [2, 34]. Установлено, что у больных с клинически значимой ХСН и клиническими симптомами, уровень в плазме малонового диальдегида (МДА) — продукта окисления ПОЛ и показателя активности ОС — выше, чем у пациентов без клинических проявлений. Была обнаружена корреляция между уровнем МДА и функциональным классом ХСН. В исследованиях А. Ghatak и соавт. (1996), Р. Guzik (2000) отмечалось значительное увеличение концентрации МДА и супероксид-аниона у больных с ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 40% [2].

Рассмотрим основные пути воздействия нерегулируемого процесса свободнорадикального окисления на сердечно-сосудистую систему.

Важным механизмом прогрессирования ССЗ является угнетение сократительной функции миокарда под действием АФК. СР запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный инотропный эффект [19, 31]. Кроме того, при взаимодействии СР с липидами мембран образуются липидные радикалы, пероксиды липидов и гидроперекись липидов, в результате воздействия которых возрастает проницаемость мембран кардиомиоцитов. Это приводит к значительному повышению внутриклеточного содержания кальция и стойкому сокращению миофибрилл. Основным следствием этих процессов является нарушение растяжимости миокарда и снижение его сократительной функции [2].

Одной из основных мишеней ОС является эндотелий. Активация АФК неминуемо ведет к неспособности эндотелия адаптироваться к меняющимся условиям гемодинамики, что, прежде всего, выражается в усилении вазоконстрикции. Основой для этого является снижение синтеза и окислительное разрушение NO. Под воздействием АФК уменьшается экспрессия NO-синтазы (eNOS), снижается концентрация необходимых кофакторов NO-синтазы, повышается утилизация NO в стенке сосудов

[18, 25, 33]. Другим механизмом развития дисфункции эндотелия является апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируемый супероксид-анионами, которые образуются при взаимодействии СР с ядерной и митохондриальной ДНК, и пероксинитритом, возникающим при окислении NO [2].

В многочисленных работах было показано, что при ХСН как ишемического, так и неишемического генеза нарушается зависящая от эндотелия вазодилатация коронарных артерий, артерий голени и предплечья [16, 24, 28, 41], что в совокупности с нарушением функции левого желудочка приводит к снижению кровотока в периферических артериях. В результате на поверхность эндотелия, обращенную в просвет артерии, действует меньшее напряжение сдвига, которое является самым важным регулятором экспрессии гена eNOS *in vivo* [37]. Это усугубляет снижение зависимой от эндотелия дилатации артериол и замыкает порочный круг.

Важно также влияние провоспалительных цитокинов на NO-зависимую вазодилатацию. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что α -фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) снижают экспрессию eNOS [44]. L. Agnoletti и соавт. показали, что сыворотка больных ХСН запускает апоптоз эндотелиальных клеток пупочной вены человека и снижает экспрессию eNOS в этих клетках, а антитела к ФНО уменьшают выраженность апоптоза эндотелиоцитов при взаимодействии с сыворотками больных ХСН [7]. В дальнейшем S. Anker и соавт. продемонстрировали, что уровни циркулирующего ФНО- α обратно пропорциональны пиковой скорости кровотока у этих пациентов, независимо от возраста, ФВ, пикового потребления кислорода и функционального класса (ФК) ХСН по классификации NYHA [8]. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО, ИЛ-1 β и ИЛ-6, экспрессируются прямо пропорционально возрастанию ФК ХСН по классификации NYHA, причем они активируются раньше, чем классические нейроромоны. В исследованиях VEST и SOLVD было обнаружено, что увеличение уровней циркулирующих ФНО и ИЛ-6 связано со снижением выживаемости [40].

Влияние современных лекарственных препаратов на оксидативный стресс

Воздействие на дисфункцию эндотелия и оксидативный стресс становится новым эффективным направлением при лечении пациентов с ХСН [16]. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что некоторые сердечно-сосудистые лекарственные препараты обладают дополнительными антиоксидантными свойствами.

Антиоксиданты. Патогенетически оправданное использование антиоксидантов при лечении больных с ХСН не нашло широкого применения в клинической практике. До недавнего времени активно обсуждалась возможность коррекции процессов перекисидации липидов с помощью витаминов С и Е. Поскольку в исследовании В. Hognig и соавт. (1998) было выявлено благоприятное действие витамина С на функцию эндотелия у пациентов с ХСН, предполагалось, что длительная терапия этим витамином будет снижать активность оксидативного стресса и улучшать течение заболевания. Однако в исследовании К. Ито и соавт. (1998) у больных с дилатационной кардиомиопатией положительное влияние витамина С на функцию эндотелия не установлено. Неоднозначны и результаты исследований с витамином Е. Так, в работе А. Ghatak и соавт. (1996) у пациентов, страдающих ХСН, было выявлено снижение уровня МДА на фоне лечения витамином Е. Работы других авторов не подтвердили влияние этого витамина ни на биохимические маркеры, ни на клинические характеристики у больных со стенокардией [2, 43]. С учетом важной роли коэнзима Q_{10} в электронной транспортной цепи митохондрий, а также данных о снижении содержания коэнзима Q_{10} при ХСН высказывались предположения о положительном влиянии препаратов коэнзима Q_{10} на данную категорию больных. Однако в рандомизированном двойном слепом исследовании, выполненном С. Morisco и соавт. (1993), смертность больных, получавших коэнзим Q_{10} или плацебо, не различалась (в исследовании был включен 641 пациент с ХСН III–IV ФК по классификации NYHA, длительность наблюдения 1 год) [35]. Таким образом, убедительные данные об эффективности витаминов С и Е, а также коэнзима Q_{10} у больных с ХСН отсутствуют [2, 32].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов альдостерона (АРА). Ингибиторы АПФ являются препаратами первого ряда в лечении больных с ХСН. В результате активации РААС при ХСН в избытке образуется ангиотензин II (АТII), который является мощным вазоконстриктором, активатором НАДФ-оксидазы, интенсивно взаимодействует с системой NO и усиливает воспалительные реакции в различных тканях и клетках [10, 22]. Соответственно назначение этих препаратов является патогенетически обусловленным. Основным действием ингибиторов АПФ и АРА является снижение периферического сопротивления, в том числе за счет усиления NO-зависимой вазодилатации. Вероятно, что основной механизм подобных эффектов состоит в уменьшении интенсивности оксидативного стресса в стенке сосудов. Более того, ингибирование АПФ и блокада рецепторов АТII приводят к увеличению экспрессии eNOS за счет как усиления напряжения сдвига в результате улучшения функции сердца, так и непосредственного влияния на экспрессию eNOS в сосудах [10, 11].

Кроме того, было показано, что при длительном приеме АРА в плазме снижались концентрации медиаторов воспаления (ФНО- α) и молекул клеточной адгезии у пациентов с ХСН [11].

Спиринолактон. Этот препарат непосредственно влияет на генерацию СР в сосудах, в том числе супероксиданиона (O_2^-). Это подтверждается тем, что ни альдостерон ни кортизол не увеличивают образование O_2^- в изолированной коронарной артерии, при этом спиринолактон достоверно уменьшает образование СР. Таким образом, действие спиринолактона не зависит от блокирования минералокортикоидных рецепторов, и препарат может уменьшать образование O_2^- [10]. При ХСН даже применение максимально высоких доз ингибиторов АПФ и АРА не позволяет полностью подавить продукцию альдостерона. Полная нормализация выработки O_2^- при лечении спиринолактоном свидетельствует о том, что альдостерон стимулирует продукцию O_2^- в сосудах; это было подтверждено при изучении развития атеросклероза [9]. Кроме того, на фоне терапии спиринолактоном выявляется снижение концентрации продуктов ПОЛ, вероятно, за счет снижения активности НАДФ-оксидазы [2].

Статины. Статины оказывают множество положительных плейотропных (нелипидных) эффектов. К ним относятся противовоспалительное действие (снижение активности медиаторов воспаления, снижение выработки ФНО), улучшение функции эндотелия (усиление зависимой от эндотелия вазодилатации и синтеза NO), антиоксидантные свойства (снижение способности к окислению фосфолипидов и липопротеидов низкой плотности — ЛПНП). Эта группа препаратов способна снижать активность медиаторов воспаления в атеросклеротической бляшке, уровень С-реактивного белка (СРБ) на 30–49% [30, 42]. Симвастатин в дозе 40 мг/сут снижает уровень СРБ на 37% всего за 14 дней лечения. Лечение симвастатином приводит к улучшению нарушенной функции эндотелия (после 2–4 нед применения), а при умеренной гипертриглицеридемии — к улучшению реологических свойств крови, хотя ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы не оказывают прямого влияния на функцию тромбоцитов, уровень фибриногена и свертываемость крови [27].

β -Адреноблокаторы. Долгое время фармакотерапия ХСН основывалась на применении средств положительного инотропного действия либо на препаратах, уменьшающих пост- или преднагрузку, а β -адреноблокаторы (БАБ) в течение 30 лет с момента их появления были противопоказаны больным ХСН. Однако в процессе изучения патогенеза ХСН идея применения БАБ получила патофизиологическое обоснование [4]. Впоследствии она была подтверждена результатами многочисленных крупных исследований (CIBIS II, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, CAPRICORN, SENIORS и др.), в которых были выявлены снижение смертности, улучшение гемодинамики и сократительной функции сердца у больных с ХСН [3]. В настоящее время БАБ относят к одному из основных классов лекарственных средств, используемых при лечении ХСН, наряду с ингибиторами АПФ.

Известно, что ряд БАБ в экспериментах *in vitro* и *in vivo* оказывает антиоксидантное действие, угнетая процессы липоперекисидации пропорционально выраженности липофильных свойств у конкретного препарата. На

модели пропранолола было показано, что в основе указанного эффекта лежит способность молекулы БАБ, наряду со связыванием β -адренорецепторов, пенетрировать сарколемму, ограничивая тем самым реагентную способность фосфолипидов. Пропранолол — неселективный блокатор β -адренорецепторов, является высоко липофильным веществом, обладающий мембраностабилизирующей, антиперекисной и антирадикальной активностью. Антиоксидантное действие липофильных БАБ, тем не менее, является относительно слабым, поскольку проявляется при использовании концентраций препаратов, в несколько раз превышающих терапевтические [26].

В начале 90-х годов XX века группа исследователей из Филадельфии под руководством G. Feuerstein выявила антиоксидантные свойства карведилола — неспецифического β -антагониста, обладающего α -блокирующей активностью. Способность карведилола не только связывать образующиеся СР (эффект «ловушки»), но и подавлять высвобождение перекисей липидов объясняют наличием в его молекуле карбазольной группы [15]. При исследовании антиоксидантной активности карведилола на различных экспериментальных моделях *in vitro* (мембраны миокарда желудочков, гомогенаты мозговой ткани, ЛПНП, эндотелиоциты) установлена его выраженная способность блокировать процессы липопероксидации, индуцируемые различными специфическими стимулами. В исследованиях *in vitro* карведилол ингибирует инициируемое двухвалентным железом (Fe^{2+}) окисление липидов посредством удаления СР и снижает уровень ОС в миокарде при ХСН [38]. Поскольку по выраженности данного эффекта карведилол превосходит другие БАБ, в частности липофильный пропранолол более чем в 10 раз, можно сделать вывод, что в основе этого действия лежит способность химическим путем «улавливать» СР (прежде всего супероксид-анион). Эта способность карведилола косвенным образом подтверждена в одной из экспериментальных работ, в которой его введение предотвращало выделение супероксид-аниона активированными нейтрофилами [14]. При этом было установлено, что в условиях реализации антиоксидантного действия карведилола в клетке не истощается пул естественных антиоксидантов, а именно α -токоферола (витамин Е) и глутатиона, что, вероятно, связано со снижением потребности в расходовании этих субстратов. Столь же отчетливое антиоксидантное действие карведилола позднее было выявлено при экспериментальных исследованиях *in vivo*. Наконец, экспериментальные исследования позволили выявить, что антиоксидантное действие присуще не только карведилолу, но и нескольким его метаболитам, содержащим карбазольную группу, и по выраженности угнетения процессов липопероксидации такие метаболиты, как SB 209995 и SB 211475 превосходят сам препарат в 40—100 раз, а витамин Е — примерно в 1000 раз [14].

При длительном приеме карведилола на фоне стандартной терапии ХСН выявляется уменьшение уровней ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [1]. Длительное применение карведилола способствует выраженному ингибированию процессов ПОЛ со значимым снижением в эритроцитах больных с ХСН первичных и вторичных продуктов липопероксидации. Благодаря антиоксидантным свойствам карведилол оказывает выраженное защитное действие на

органы-мишени, подвергающиеся свободнорадикальному повреждению, угнетает миграцию гладких мышечных клеток в интиму, обеспечивая антипролиферативный эффект, и подавляет иммуновоспалительную активацию, опосредованную ОС [14].

Дальнейшее изучение и новые данные о ключевой роли эндотелия в прогрессировании ХСН заставили исследователей изобретать и синтезировать препараты с дополнительными положительными свойствами. Результатом стало создание нового БАБ небиволола.

Небиволол — наиболее высокоселективный липофильный блокатор β_1 -адренорецепторов с вазодилатирующей способностью вследствие модулирующего влияния препарата на метаболизм эндогенного NO. Накоплен достаточный клинический опыт применения небиволола при лечении больных АГ, ишемической болезнью сердца, с ХСН, доказано его положительное влияние на зависимую от эндотелия вазодилатацию, систолическую и диастолическую функции миокарда. По результатам крупного исследования SENIORS, в которое были включены 2128 больных с ХСН старше 70 лет, было установлено, что через 21 мес терапии комбинированный показатель частоты развития летальных исходов и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений статистически значимо снизился на 14%. Кроме того, на 16% снизился риск смерти и госпитализации из-за сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо учитывать, что средний возраст пациентов при завершении исследования составил почти 78 лет и соответственно был высок показатель естественного риска смерти независимо от наличия заболевания или лечения [17]. Влияние на оксидативный стресс также является одним из механизмов положительного действия препарата. Эти свойства были доказаны в различных экспериментальных и клинических исследованиях.

В экспериментальном исследовании по оценке действия небиволола на клетки эндотелия сосудов здоровых доноров была доказана способность уменьшать оксидативный стресс за счет ингибирования фермента НАДФН-оксидазы и прямого антиоксидантного действия: уменьшения образования O_2^- и пероксинитрита ($ONOO^-$), что приводило к повышению уровня NO [36]. По сравнению с карведилолом небиволол имеет более выраженную способность подавлять образование АФК нейтрофилами *in vitro* [14]. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцев в течение 7 дней получали по 5 мг небиволола или плацебо [13]. В результате в группе небиволола активности маркера оксидативного стресса — 8-изо-PGF2 оказалась ниже на 24%, чем в группе плацебо.

У пациентов с эссенциальной АГ на фоне лечения небивололом было выявлено снижение уровней МДА, конечного продукта перекисного окисления липидов и показателя оксидативного стресса, и уменьшение распада NO, что было доказано по концентрациям NO в эндотелиальных клетках, подвергшихся оксидативному стрессу, до и после лечения [12]. В другой работе [23] у пациентов с умеренной АГ сравнивали влияние небиволола (5 мг/сут) и атенолола (100 мг/сут) на окисление ЛПНП плазмы и их взаимодействие с эндотелиальными клетками. В течение 4 нед 20 пациентов получали один из препаратов. Параметры состояния прооксидантной системы оценивали

исходно, через неделю и в конце исследования. В результате было установлено, что только небиволол уменьшал содержание гидропероксидов в ЛПНП и их подверженность окислению под воздействием ионов меди. Одновременно выявлено уменьшение окисления (по образованию МДА) эндотелиоцитов пупочной вены человека (HUVES). Более того, при воздействии плазмой пациентов, получавших терапию небивололом, но не атенололом, наблюдали повышение способности HUVES противодействовать супероксиду и АФК, а также противостоять снижению выработки NO вследствие влияния окисленных ЛПНП.

У больных ИБС выявляется нарушение баланса в про- и антиоксидантной системах, проявляющееся повышением уровня МДА и уменьшением количества SH-групп по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе. На фоне терапии небивололом было отмечено повышение уровня неокисленных SH-групп на 11% и снижение уровня МДА на 21%, что создает условия для повышения стабильности выработки NO. Результаты проведенного исследования согласуются с данными эспе-

риментальных работ об антиоксидантной эффективности небиволола [6].

Накапливается также клинический опыт по эффективному применению небиволола у больных с ХСН. Отмечается, что положительные клинические эффекты сопровождаются снижением ОС, уровня провоспалительных цитокинов и улучшением функции эндотелия [5].

Таким образом, в настоящее время намечилось новое перспективное направление лечения больных с ХСН лекарственными препаратами, направленными не только на коррекцию нейрогуморальных сдвигов, но и на уменьшение уровня провоспалительных цитокинов и активации оксидативного стресса. Необходимо дальнейшее накопление клинических данных, полученных на основе принципов доказательной медицины, что позволит в дальнейшем выбирать лекарственные препараты, обладающие как способностью модулировать нейрогуморальный статус пациентов с ХСН, так и дополнительными плейотропными эффектами. Подобный подход к терапии будет способствовать улучшению прогноза у этой крайне тяжелой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7: 1.
2. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. Кардиология СНГ 2006; 4: 267–270.
3. Карпов Ю.А. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Фарм вестн 2005; 15: 378.
4. Максимов М.Л. Рациональный выбор β-адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности. Рационал фармакотер в кардиологии 2007; 1: 60–68.
5. Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Князева Л.В. Опыт применения небиволола при хронической сердечной недостаточности. Врач 2008; 3: 35–38.
6. Яковлева Л.Н., Волков В.И., Бондарь Т.Н., Калашник Д.Н. Антиангинальная и антиишемическая эффективность небиволола у больных с ишемической болезнью сердца. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2005/3/yakovleva.htm.
7. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor. Circulation 1999; 100: 1983–1991.
8. Anker S.D., Volterrani M., Egerer K.R. et al. TNF-α as predictor of peak leg blood flow in chronic heart failure. Q J Med 1998; 91: 199–203.
9. Bauersachs J., Heck M., Fraccarollo D. et al. Addition of spironolactone to ACE inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: Role of vascular superoxide anion formation and endothelial NO synthase expression. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 351–358.
10. Bauersachs J., Schafer A. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. Current vascular pharmacology 2004; 2: 115–124.
11. Brown N., Vaughan D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1998; 97: 1411–1420.
12. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24: 591–596.
13. Cominacini L. Nebivolol increases the availability of nitric oxide in hypertensive patients by reducing the production of superoxide. J Hypertens, submitted.
14. Dandona P., Ghanim H., Brooks D. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. J Hypertens 2007; 25: 4: 731–741.
15. Dandona P., Karne R., Ghanim H. et al. Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to amino acids. Circulation 2000; 101: 2: 122–124.
16. Drexler H., Hayoz D., Munzel T. et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1992; 69: 1596–1601.
17. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. and the 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: 215–225.
18. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation 2006; 113: 1708–1714.
19. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. J Clin Invest 2005; 115: 500–508.
20. Griendling K.K., FitzGerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury, Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. Circulation 2003; 108: 1912–1916.
21. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. Circulation 2001; 104: 263–268.
22. Hernandez-Presa M., Bustos C., Ortega M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-κB activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. Circulation 1997; 95: 1532–1541.

23. *Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A.* Favourable effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol in comparison to atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344–348.
24. *Katz S.D., Biasucci L., Sabba C. et al.* Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 918–925.
25. *Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J. et al.* Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1352–1356.
26. *Khaper N., Rigatto C., Seneviratne C. et al.* Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects against ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3335–3344.
27. *Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al.* Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 24: 3687–3692.
28. *Kubo S.H., Rector T.S., Bank A.J. et al.* Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589–1596.
29. *Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al.* Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073–3078.
30. *Liao J.K.* Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 6: 624–629.
31. *Lopez Farre A., Casado S.* Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38: 1400–1405.
32. *Lori L.* Schoonover. Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction. *Prog Cardiovasc Nurs* 2001; 16: 1: 30–32.
33. *Mak S., Newton G.E.* The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts. *Chest* 2001; 120: 2035–2046.
34. *McMurray J., Chopra M., Abdullah I. et al.* Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. *Eur Heart J* 1993; 14: 1493–1498.
35. *Morisco C., Trimarco B., Condorelli M.* Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig* 1993; 71: 8: 134–136.
36. *Preston Mason R., Leszek Kalinowski, Robert F. Jacob et al.* Nebivolol reduces nitrooxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795–3801.
37. *Sawyer D.B., Siwik D.A., Xiao L. et al.* Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 379–388.
38. *Sevanian A., Shen L., Ursini F.* Inhibition of LDL oxidation and oxidized LDL-induced cytotoxicity by dihydropyridine calcium antagonists. *Pharm Res* 2000; 17: 999–1006.
39. *Singal P.K., Khaper N., Palace V. et al.* The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 426–432.
40. *Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201–1206.
41. *Treasure C.B., Vita J.A., Cox D.A. et al.* Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81: 772–779.
42. *Wassman S., Laufs U., Baumer A.T. et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450–1457.
43. *Yardim-Akaydin S., Ozkan Y., Ozkan E. et al.* The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 99–105.
44. *Yoshizumi M., Perella M.A., Burnett J.C. et al.* Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993; 73: 205–209.

Поступила 20.09.08