

Фуштей И.М., Соловьев А.В., Голдовский Б.М., Сид' Е.В.

Запорожская медицинская академия последипломного образования, Запорожье, Украина

Fushtey I., Soloviov O., Goldovsky B., Sid' E.

Zaporizhzhia MedicalAcademy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, Ukraine

# Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией и персистирующей формой фибрилляции предсердий при стратегии удержания синусового ритма

Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease with hypertension and persistent atrial fibrillation in sinus rhythm retention strategy

---

## Резюме

---

Исследования последних лет убедительно доказывают самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Общепризнанными маркерами эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда и эндотелин-1. При обследовании больных с фибрилляцией предсердий (ФП) выявляется значительное повышение фактора Виллебранда, а быстрое повышение концентрации эндотелина-1 может вызвать нарушения ритма сердца. Анализ показал, что плазменная концентрация эндотелина-1 и vWF была достоверно выше у больных с ФП на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Это свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция более сильно выражена у больных с ФП, которая возникает на фоне ИБС в сочетании с АГ. Следовательно, АГ является детерминирующим фактором в развитии эндотелиальной дисфункции. Нарушение баланса между уровнем таких медиаторов, как NO, vWF и эндотелины, приводит к эндотелиальной дисфункции, под которой понимают преобладание влияния вазоконстрикторов, провоспалительного состояния и протромботических свойств. На сегодняшний день оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции является новым и наиболее перспективным направлением в развитии кардиологии. Обеспечение нормального функционирования сердечно-сосудистой системы замедляет прогрессирование тяжелых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция является самостоятельной детерминантой фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** биомаркер, дисфункция эндотелия, фактор Виллебранда, фибрилляция предсердий, эндотелин.

---

Resume

---

The recent studies convincingly demonstrate an independent role of the endothelium in the development of cardiovascular diseases. Recognized markers of endothelial dysfunction is the von Willebrand factor and endothelin-1. The study of patients with atrial fibrillation showed that significant increase of von Willebrand factor and the rapid increase in the concentration of endothelin-1 can cause cardiac arrhythmias. The analysis showed that the plasma levels of endothelin-1 and vWF were significantly higher in patients with AF against CHD, hypertension. This indicates that endothelial dysfunction is more strongly expressed in patients with AF that occurs on the background of CHD, hypertension. Hypertension, in its turn, is a determining factor in the development of endothelial dysfunction. Disbalance between the level of neurotransmitters such as NO, vWF and endothelin leads to endothelial dysfunction, which is defined as the prevalence of vasoconstrictor influence, proinflammatory and prothrombotic state properties. To date, evaluation and correction of endothelial dysfunction is the newest and most promising direction of the cardiology development. Ensuring the normal functioning of the cardiovascular system slows the progression of serious illnesses. Endothelial dysfunction is an independent determinant of atrial fibrillation.

**Keywords:** atrial fibrillation, arrhythmia, endothelial dysfunction, von Willebrand factor, endothelin.

---

Наиболее распространенной аритмиией сердца, приводящей к инвалидизации, является фибрилляция предсердий, которая связана с увеличением риска инсульта и повышением смертности [4, 10]. Исследования последних лет убедительно доказывают самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Общепризнанными маркерами эндотелиальной дисфункции является фактор Виллебранда и эндотелин-1 [2, 3, 6]. При обследовании больных с фибрилляцией предсердий выявляется значительное повышение фактора Виллебранда, а быстрое повышение концентрации эндотелина-1 может вызвать нарушения ритма сердца. Таким образом, на сегодняшний день оценка и коррекция эндотелиальной дисфункции является новым и наиболее перспективным направлением в развитии кардиологии и, в частности, изучение патогенеза фибрилляции предсердий (ФП).

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменение маркеров эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 и фактора Виллебранда на фоне проводимой терапии, установить взаимосвязь между ними и NO у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 124 человека в возрасте от 40 до 65 лет.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- наличие одного или более пароксизмов фибрилляции предсердий;
- наличие верифицированной артериальной гипертензии (АГ) I или II стадии.

Критериями исключения были:

- наличие у пациента клинически значимой сопутствующей патологии;
- наличие декомпенсированного сахарного диабета;
- наличие инфаркта миокарда в анамнезе;
- постоянная форма фибрилляции предсердий;
- артериальная гипертензия III стадии;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II Б–III стадии;
- заболевания щитовидной железы.

Дизайн исследования: открытое, когортное, контролируемое исследование в двух параллельных группах больных.

### **Клиническое обследование больных**

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем испытуемым были проведены общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследования с целью верификации диагноза и выявления сопутствующей патологии. Клиническое обследование включало сбор жалоб больного, анамнеза с учетом длительности заболевания ИБС, АГ. У больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий определялась также частота и продолжительность пароксизмов фибрилляции предсердий. Объективный осмотр, инструментальные и лабораторные методы диагностики проводили согласно приказу № 436 Министерства здравоохранения Украины от 03.07.2006 г. Дополнительные методы исследования: электрокардиография в покое, суточное мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца, общие анализы крови и мочи, биохимические показатели – показатели липидного обмена, определение конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, уровня эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

Кровь для биохимического исследования брали утром натощак через 48 ч после поступления пациента в стационар. Забор крови проводили из локтевой вены. Для изучения конечных метаболитов оксида азота исследовали содержание нитритов ( $\text{NO}_2$ ) в сыворотке крови с помощью реактива Грисса, а также сумму стабильных метаболитов  $\text{NO}$  – ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия) по стандартной методике. Уровень эндотелина-1 и фактор Виллебранда в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы Technoclone vWF кат. № 5450201 (Австрия) и Biomedica ENDOTELIN кат. № BI-20052 (Германия) согласно методике изложенной в инструкциях к тест-системам. Анализ проводился с помощью иммуноферментного анализатора «SUNRISE TS» (Австрия).

Верификацию диагноза «Артериальная гипертензия» проводили согласно приказу № 384 от 24.05.2012 г. МЗ Украины, «Ишемическая болезнь сердца» – согласно приказу № 816 от 23.11.2011 г. МЗ Украины, «Персистирующая форма фибрилляции предсердий» – согласно рекомендациям рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины 2011 г.

### **Распределение больных на группы**

Распределение пациентов на две группы проводилось после установления соответствия критериям включения/исключения в исследование, в зависимости от наличия АГ, после получения данных инстру-

**Таблица 1**  
**Характеристика кардиоверсии у пациентов с ФП**

Кардиоверсия	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Медикаментозная: новокаинамид пропафенон	41	66,1%	25	80,5%
	13	21%	3	9,75%
Электрическая	8	12,9%	3	9,75%

ментальных и лабораторных методов диагностики. В исследование пациенты включались в течение 48 часов после купирования пароксизма фибрилляции предсердий.

Восстановление синусового ритма у больных с пароксизмом ФП проводилось в среднем через  $19 \pm 4$  ч, характеристика кардиоверсии представлена в табл. 1.

В первую группу основную были включены больные с ИБС в сочетании с АГ I-II стадии с персистирующей формой ФП, всего 62 человека (30 мужчин и 32 женщины), средний возраст которых составил  $57,7 \pm 1,1$  года.

Вторую группу сравнения составил 31 пациент (18 мужчин и 13 женщин) с ИБС и персистирующей формой ФП без АГ, средний возраст которых составил  $55 \pm 2,4$  года.

Третью группу контроля составил 31 человек (16 мужчин и 15 женщин), средний возраст –  $53,5 \pm 1,7$  года, практически здоровые лица.

Пациенты основной группы (62 человека) были разделены на две равные подгруппы, получавшие, кроме стандартной терапии, включаящей антиагреганты, антикоагулянты, статины, антигипертензивные препараты, метопролол или амиодарон. Группы сопоставимы по форме ИБС, возрасту, срокам госпитализации, социальному положению.

Больным назначалась терапия, направленная на удержание синусового ритма: 1-й подгруппе – селективный  $\beta$ -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности метопролол тартрат в суточной дозе 50–100 мг, 2-й подгруппе – амиодарон 200–300 мг. В течение 6 месяцев проводился мониторинг возникновения пароксизмов ФП и производилась запись в журнал наблюдений. Контрольное обследование больных проводилось по окончании исследования.

**Таблица 2**  
**Характеристика пациентов, проходивших исследования по группам**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Средний возраст, лет	$57,7 \pm 1,1$	$55 \pm 2,4$	$53,5 \pm 1,7$
Женщины	51,6%	41,9%	48,4%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,5 \pm 0,34$	$27,4 \pm 0,5$	$26,2 \pm 0,3$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$168,4 \pm 5,2$	$124,3 \pm 4,3$	$122 \pm 2,5$
Курение	27%	35%	25%
Давность персистирующей фибрилляции предсердий, мес	$18,7 \pm 2,1$	$13,2 \pm 1,7$	–

**Статистическая обработка результатов исследований.** Методы описательной статистики включали в себя расчет среднего арифметического ( $M$ ) и ошибки среднего значения ( $m$ ), стандартного отклонение ( $SD$ ), указывался объем анализируемой подгруппы ( $n$ ). Данные представлялись в виде формулы:

$$M \pm m,$$

где  $M$  – среднее арифметическое значение,  
 $m$  – ошибка среднего арифметического,  
указан р-уровень при сравнении групп.

Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ , что соответствует значениям, принятым в медико-биологических исследованиях. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерии Смирнова, Шапиро – Уилка, Эпса – Палли. При параметрическом распределении использовался критерий Стьюдента ( $t$ -критерий): парный – для изучения динамики показателей внутри групп, непарный – для сравнения независимых выборок. Большинство исследованных признаков имело распределение, отличное от нормального, в этом случае для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли критерии Манна – Уитни ( $U$ -критерий), при сравнении двух зависимых групп по количественному признаку вычисляли критерий Вилкоксона ( $W$ -критерий).

Взаимосвязь двух признаков при наличии нормального распределения оценивалась по результатам корреляционного анализа по Пирсону ( $r$ ), при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический метод – ранговой корреляции по Спирмену ( $R$ ).

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ «Statistica 6.0» и Excel.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с ФП определяли концентрации эндотелина-1 и  $vWF$  в плазме крови.

Анализ полученных результатов показал, что плазменная концентрация эндотелина-1 и  $vWF$  была достоверно выше у больных с ФП на фоне ИБС в сочетании с АГ ( $\text{ЭТ-1 } 1,10 \pm 0,07, p < 0,001$  и  $vWF 0,72 \pm 0,03, p < 0,001$ ), чем в группе сравнения ( $\text{ЭТ-1 } 0,83 \pm 0,11, p < 0,001$  и  $vWF 0,54 \pm 0,03, p = 0,02$ ) (табл. 3).

Это свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция более сильно выражена у больных с ФП, которая возникает на фоне ИБС в сочетании с АГ, следовательно, АГ является детерминирующим фактором в развитии эндотелиальной дисфункции. Нарушение баланса между уровнем таких медиаторов, как  $NO$ ,  $vWF$  и эндотелины, приводит к эндотелиальной дисфункции, под которой понимают преобладание влияния вазоконстрикторов, провоспалительного состояния и протромботических свойств. Концентрация нитрита была снижена как в группе больных с ФП на фоне ИБС без АГ, так и у больных с ФП на фоне ИБС в сочетании с АГ (на 18% и 33% соответственно, в сравнении с групп-

**Таблица 3**  
**Маркеры дисфункции эндотелия у обследованных лиц**

Показатель	Группы обследованных пациентов		
	Контрольная, n=31	Сравнения, n=31	Основная, n=62
ЭТ-1, фмоль/мл р-уровень	0,27±0,02 р <sub>1-2</sub> =0,001	0,83±0,11 р <sub>2-3</sub> =0,007	1,10±0,07 р <sub>1-3</sub> =0,001
vWF, МЕ/мл р-уровень	0,44±0,03 р <sub>1-2</sub> =0,02	0,54±0,03 р <sub>2-3</sub> =0,0007	0,72±0,03 р <sub>1-3</sub> =0,001
NO <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> , мкмоль/л р-уровень	22,58±0,54 р <sub>1-2</sub> =0,001	19,97±0,49 р <sub>2-3</sub> =0,001	18,57±0,44 р <sub>1-3</sub> =0,001
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л р-уровень	8,03±0,33 р <sub>1-2</sub> =0,001	6,52±0,25 р <sub>2-3</sub> =0,002	5,34±0,24 р <sub>1-3</sub> =0,001
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л р-уровень	14,54±0,44 р <sub>1-2</sub> =0,05	13,45±0,41 р <sub>2-3</sub> =0,01	13,19±0,35 р <sub>1-3</sub> =0,001

пой контроля,  $p=0,01$ ), но более сильное снижение NO<sub>2</sub> достоверно ( $p=0,002$ ) отмечалось в основной группе. Можно предположить, что одной из причин снижения концентрации NO<sub>2</sub> в крови является снижение факторов с вазодилататорными свойствами эндотелия на фоне пароксизма ФП. Корреляционный анализ данных в основной группе выявил прямую зависимость между вазоконстрикторами ЭТ-1 и vWF ( $R=+0,45$ ,  $p=0,0003$ ), а в группе сравнения – ЭТ-1 и vWF ( $R=+0,72$   $p=0,001$ ). В то же время между факторами вазоконстрикции (ЭТ-1 и vWF) и вазодилатации (NO) в основной группе выявлены обратные связи, соответственно  $R=-0,49$ ,  $p=0,001$  и  $R=-0,37$ ,  $p=0,003$ , а в группе сравнения соответственно  $R=-0,387$ ,  $p=0,035$  и  $R=-0,47$ ,  $p=0,009$ . Таким образом, у больных с ФП на фоне АГ развивается выраженная ЭД, которая характеризуется увеличением концентрации вазоконстрикторных медиаторов на фоне снижения уровня вазодилататорных факторов.

Мы решили проанализировать зависимость рецидивов ФП от выраженности ЭД. С помощью корреляционного анализа было установлено, что количество пароксизмов ФП зависит от уровня ЭТ-1 и vWF, соответственно  $R=+0,86$ ,  $p=0,001$  и  $R=+0,39$ ,  $p=0,001$ .

В табл. 4 представлена эффективность антиаритмической терапии в подгруппах амиодарона и метопролола. Как и следовало ожидать, метопролол показал более низкое антиаритмическое действие (58,1%), в отличие от амиодарона (67,7%). Среднее число пароксизмов в месяц у больных с сохраняющимися рецидивами ФП составило 0,43 в подгруппе метопролола и 0,38 в подгруппе амиодарона, что демонстрирует более частое рецидивирование аритмии при приеме β-адреноблокатора.

Эндотелиальная дисфункция – это сложный процесс, в механизме развития которого участвует множество факторов, нарушающих баланс в системе регуляции тонуса сосудов, а это, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляции, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, структурным изменениям в клетках органов и тканей.

**Таблица 4**  
**Эффективность антиаритмической терапии**

	Подгруппа амиодарона, n=31	Подгруппа метопролола, n=31
Эффективность ААП	67,7%	58,1%
Количество пароксизмов ФП/месяц	0,38	0,43
Восстановление синусового ритма бригадой СМП	8,7%	14,7%

**Таблица 5**

**Маркеры дисфункции эндотелия у больных основной группы на фоне проведенной терапии**

Показатель	Группа			
	Амиодарона		Метопролола	
	До лечения, n=31	После лечения, n=31	До лечения, n=31	После лечения, n=31
	1	2	3	4
ЭТ-1, фмоль/мл р-уровень	1,10±0,11 р <sub>1-3</sub> =0,83	0,52±0,03 р <sub>1-2</sub> =0,001	1,11±0,10 р <sub>3-4</sub> =0,001	0,63±0,05 р <sub>2-4</sub> =0,15
vWF, МЕ/мл р-уровень	0,73±0,05 р <sub>1-3</sub> =0,77	0,43±0,04 р <sub>1-2</sub> =0,001	0,71±0,05 р <sub>3-4</sub> =0,001	0,49±0,03 р <sub>2-4</sub> =0,12
NO <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> мкмоль/л р-уровень	17,87±0,64 р <sub>1-3</sub> =0,89	22,32±0,57 р <sub>1-2</sub> =0,001	17,39±0,43 р <sub>3-4</sub> =0,001	21,87±0,54 р <sub>2-4</sub> =0,54
NO <sub>2</sub> мкмоль/л р-уровень	5,16±0,30 р <sub>1-3</sub> =0,21	7,84±0,42 р <sub>1-2</sub> =0,001	5,65±0,28 р <sub>3-4</sub> <0,001	7,71±0,25 р <sub>2-4</sub> =0,63
NO <sub>3</sub> мкмоль/л р-уровень	12,65±0,49 р <sub>1-3</sub> =0,16	14,48±0,42 р <sub>1-2</sub> =0,0003	11,77±0,37 р <sub>3-4</sub> =0,001	14,41±0,42 р <sub>2-4</sub> =0,50

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения представлена в табл. 5.

Исходные показатели биохимического анализа крови существенно не отличались в обеих группах. Как у пациентов группы амиодарона, так и в группе метопролола наблюдалась достоверная положительная динамика лабораторных показателей. При проведении сравнения показателей в конце периода наблюдения между подгруппой амиодарона и метопролола оказалось, что нет достоверных отличий после проведенного лечения, ЭТ-1 0,52±0,03 vs 0,63±0,05 U р<sub>2-4</sub>=0,15, vWF 0,43±0,04 vs 0,49±0,03 U р<sub>2-4</sub>=0,12, NO<sub>2</sub> 7,84±0,42 vs 7,71±0,25 t р<sub>2-4</sub>=0,63. Несмотря на статистически достоверно менее эффективную профилактику пароксизмов ФП при применении метопролола по сравнению с амиодароном, при сравнении групп в целом у пациентов были получены сопоставимые результаты антиаритмической терапии при применении этих препаратов.

Проведенный анализ доступной нам литературы показал, что адренергическая активация увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов в миокарде (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1), вызывающих увеличение ЭТ-1, которая уменьшалась под влиянием метопролола. Показано, что метопролол способен снижать миокардиальную экспрессию генов фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) [12]. Таким образом, метопролол уменьшает эндотелиальную дисфункцию за счет своих противовоспалительных свойств.

Полученные нами результаты относительно амиодарона расходятся с данными, полученными в некоторых исследованиях, где было показано увеличение уровня ЭТ-1 у больных с ФП после лечения амиодароном [5]. Амиодарон – структурный аналог тиреоидных гормонов, и часть его побочных эффектов может быть обусловлена связыванием с их внутриклеточными рецепторами, возможно, амиодарон при длительном использовании является не столь безопасным препаратом, как утверждалось ранее [8]. Сохранение синусового ритма после кардиоверсии

способствует нормализации эндотелиальной функции, это связывают с тем, что левое предсердие является своего рода эндокринным органом, синтезирующим NO в 2–3 раза больше, чем сосудистый эндотелий [6]. Способность амиодарона удерживать синусовый ритм у больных с персистирующей формой ФП тщательно исследовалась [13, 15]. Интересны также исследования, которые показали, что амиодарон может увеличивать высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток, а также обладает противовоспалительными свойствами [9, 11, 14]. Очевидно, все это и объясняет полученные нами результаты. Отмечается недостаток современных крупных международных исследований эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов при ФП, а небольшие исследования показывают равную или сравнимую эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов по сравнению с другими рекомендуемыми для профилактики этой аритмии препаратами [7].

## ■ ВЫВОДЫ

На сегодняшний день коррекция эндотелиальной дисфункции является новым и наиболее перспективным направлением в развитии кардиологии.

Полученные нами данные показывают, что и метопролол и амиодарон одинаково благоприятно влияют на эндотелиальную дисфункцию.

С учетом уровня безопасности и эффекта  $\beta$ -адреноблокаторов более целесообразно их использование при начальной терапии у пациентов с впервые возникшей пароксизмальной или персистирующей формой ФП.

Амиодарон необходимо использовать как резервный препарат для пациентов, у которых терапия  $\beta$ -адреноблокатором была неэффективна или не может быть применена.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Бильтцкий, С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Бильтцкий, С.С. Бильтцкий // Внутренняя медицина. – 2008. – Т. 2, № 8. – С. 36–41.
2. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
3. Резяпова, Н.Х. Фактор Виллебранда и его значение в развитии дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертонией // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 3–4. – С. 71–74.
4. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europace. – 2010. – Vol. 12. – P. 1360–1420.
5. Danylyuk, O. Oxidative Stress, Endogenous Intoxication and Functional State of Endothelium in patients with Atrial fibrillation and Amiodarone-induced thyroid dysfuntion // Pharma innovation J. – 2013. – Vol. 2. – P. 42–47.
6. Guazzi, M., Arena, R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 102–106.

7. Halonen, J., Loponen, P., Järvinen, O. et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial // Ann Intern Med. 2010. – Vol. 153. – P. 703–709.
8. Harris, L. Unwanted effects. – In: L. Harris and R. Roncucci (eds.). Amiodarone. – Paris, 1986, P. 204–269.
9. Kishida, S., Nakajima, T., Ma, J. et al. Amiodarone and N-desethylfamiodarone enhance endothelial nitric oxide production in human endothelial cells // Int. Heart J. – 2006. – Vol. 47. – P. 85–93.
10. Lobko, O., Mohylnytskyy, E., Lyzogub, S. The results of the retrospective observation of patients with persistent atrial fibrillation: assessment of cardiovascular events. // Ukrainian J. of Cardiology. – 2012. – Vol. 5. – P. 35–41.
11. Ozbakis-Dengiz, G., Halici, Z., Akpinar, E. et al. Role of polymorphonuclear leukocyte infiltration in the mechanism of anti-inflammatory effect of amiodarone. // Pharmacol Rep. – 2007. – Vol. 59. – P. 538–544.
12. Prabhu, S.D., Chandrasekar, B., Murray, D.R. et al. Beta-adren ergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2103–2109.
13. Roy, D., Talajic, M., Dorian, P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 913–920.
14. Traupe, T., Keller, M., Fojtu, E. et al. Antioxidant activity and sex differences of acute vascular effects of amiodarone in advanced atherosclerosis. // J. Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – Vol. 50. – P. 578–584.
15. Vassallo, P., Trohman, R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 1312–1322.

---

Поступила в редакцию 30.10.2013 г.  
Контакты: sidev@mail.ru