

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

© Бойкова И.О., Прибылов С.А.

Кафедра внутренних болезней факультета постдипломного образования  
Курского государственного медицинского университета

Исследовано влияние 6-месячной терапии бисопрололом и комбинацией бисопролола и периндоприла на кардиогемодинамику, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), стенку сонных артерий у женщин с постинфарктным кардиосклерозом и артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса в постменопаузе. 17 пациенток получали бисопролол 5-10 мг/сут. У 18 пациенток дополнительно назначался периндоприл 4-8 мг/сут. ЭД при манжеточной пробе, сонные артерии и морфофункциональные характеристики сердца исследовались с помощью ультразвука, уровень эндотелина-1 (ЕТ-1) крови – иммунофлюоресцентным методом. Установлено, что оба медикаментозных режима при равном гипотензивном эффекте сходно повлияли на правые отделы сердца. Комбинированная терапия характеризовалась лучшей коррекцией диастолической функции левого желудочка, ЭД, значимым уменьшением ЕТ-1 и толщины интима-медиа сонных артерий.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, кардиогемодинамика, эндотелий, периндоприл, бисопролол.

## OPTIMIZATION OF TACTICS OF PROLONGED PHARMACOLOGICAL CORRECTING THE CARDIOHAEMODYNAMICS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*Boykova I.O., Pribylov S.A.*

**Department of Internal Diseases of Postgraduate Faculty of the Kursk State Medical University**

The effect of Bisoprolol and Bisoprolol/Perindopril combination on cardiohaemodynamics, endothelial dysfunction (ED), and carotid artery wall was studied within 6-month therapy in postmenopausal women after myocardial infarction with arterial hypertension and the II functional class chronic heart failure. The 17 patients took Bisoprolol in a dose of 5-10 mg per day. Other 18 patients took Perindopril in a dose of 4-8 mg per day accessory to Bisoprolol. ED in cuff test, carotid arteries, morphofunctional characteristics of the heart were studied by ultrasound and the plasma endothelin-1 (ET-1) level was estimated by immunofluorescent method. It has been determined that in equal hypotension effect both pharmacological regimes influenced right heart similarly. The combined therapy is characterized by best correcting the left ventricular diastolic function, ED, significant decrease ET-1 and carotid intima-media thickness.

**Key words:** myocardial infarction, arterial hypertension, cardiohaemodynamics, endothelial dysfunction, Perindopril, Bisoprolol.

Анализ популяционных данных свидетельствует, что женщины в постменопаузе чаще, чем мужчины, умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы, это связано с наличием у женщин сочетанной соматической патологии, прежде всего артериальной гипертензии (АГ) и ИБС [10], что ставит вопрос первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у женщин в число наиболее актуальных.

В патогенезе и клинике атеросклероза и хронической сердечной недостаточности

(ХСН) ишемической этиологии одним из важнейших факторов риска считается нарушение структуры и функции эндотелия [1]. Причем изменения его функции наблюдают уже на ранних стадиях ИБС, а выраженная эндотелиальная дисфункция (ЭД) признается главной в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) [7].

Снижение артериального давления (АД) без нормализации структуры сосудов приводит к ограничению сосудистого резерва – в частности коронарного. Следует подчерк-

нута, что только контроль клинических проявлений ИБС и АГ, без коррекции дисфункции эндотелия и миокарда, не может считаться успешно решенной клинической задачей [2].

Исследование функции эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом позволяет выяснить степень изменения сосудов, дает возможность выделить пациентов с высоким риском прогрессирования сосудистых заболеваний, повторных ИМ и ХСН и осуществить мониторинг терапии.

Учитывая данные о связи ХСН и ЭД с активацией нейрогормонального статуса [5], представляет интерес клиническая эффективность селективных  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако достоверные сведения об эффективности данных групп препаратов у женщин в постменопаузе с АГ после ИМ не получены [9].

В то же время результаты исследования CIBIS III убедительно показали равноценность использования в начале лечения ХСН ишемического генеза высокоселективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола в сравнении с эналаприлом [17]. Однако в течение 1 года после исследования положительный результат явно сместился в сторону  $\beta$ -адреноблокатора. В группе, получавшей первичную монотерапию бисопрололом, была зарегистрирована на 30% более низкая смертность, чем в группе эналаприла.

Цель исследования: провести сравнительное изучение клинической эффективности влияния длительного применения бисопролола и комбинации бисопролола и периндоприла на показатели кардиогемодинамики, легочную гипертензию (ЛГ), эндотелиальную дисфункцию и структуру стенки сонных артерий у женщин с АГ и ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с ХСН II функционального класса (ФК) в постменопаузе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на рандомизированных группах из 17 и 18 женщин в постменопаузе с АГ и ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с ХСН II ФК и фракцией выброса левого желудочка  $<50\%$ . Дополнительно

ным критерием рандомизации служила тяжелая ЭД 3-4 степени, установленная по уровню дилатации плечевой артерии (ПА) при манжеточной пробе. Длительность терапии составила 6 месяцев.

Больные были разделены на 2 группы случайным способом. Больные 1 группы (17 пациенток) получали бисопролол (Конкор, Nycomed) в дозе 5-10 мг/сут. 18 пациенткам 2 группы дополнительно к приему  $\beta$ -адреноблокаторов был назначен периндоприл (Престариум, Servier) в дозе 4-8 мг/сут. Базисная терапия включала также ацетилсалициловую кислоту 75-150 мг/сут., симвастатин 20 мг/сут., по потребности диуретики и изосорбида-5-мононитрат 40-80 мг/сут. Дозы корректировались с учетом уровня АД до достижения целевых значений.

На фоне проводимого лечения у 2 больных зарегистрирована брадикардия на прием бисопролола, требующая коррекции дозы. Других побочных эффектов не зарегистрировано.

Контроль качества проводимой терапии включал:

- клиническую оценку состояния больных по истории болезни, а затем амбулаторной карте и клиническому дневнику, также использовались шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000) и тест с 6-минутной ходьбой;

- оценку системной функции эндотелия, в частности, ультразвуковое исследование ПА высокочастотным линейным датчиком 10 МГц с проведением пробы с реактивной гиперемией по D.S. Celermajer с соавт. (1992) и определение уровня циркулирующего в плазме эндотелина-1 с помощью ИФА (набор Biomedica);

- ультразвуковое исследование сонных артерий, выполнявшееся линейным датчиком 5-8 МГц (аппарат Logic 500). Толщина интима-медиа (ТИМ) измерялась на протяжении 1 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии согласно методике P. Pignoli с соавт. (1988). В работе использовалась средняя ТИМ, представляющая собой среднее арифметическое ТИМ правой и левой общих сонных артерий;

- эходоплеркардиографию (аппараты Aloka 1700 и Logic 500) с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомен-

дациям American Society of Echocardiography (Park S.H. с соавт., 1996). Из морфометрических параметров сердца определяли линейные размеры полостей и стенок сердца. Рассчитывали объемные размеры, ударный объем (УО), минутный объем (МО), фракцию выброса (ФВ) левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ). Диастолическую функцию оценивали на основании анализа трансмитрального и транстрикуспидального потоков. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) вычисляли на основании градиента давления потока трикуспидальной регургитации.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике, получено информированное согласие пациентов.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Statgraphics Plus for Windows 3.0, Биостатика для Windows 4.03. Параметры распределения признаков указывались в виде: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $X \pm \sigma$ ),  $n$  – объем выборки. Статистическая значимость результатов эксперимента оценивалась различными методами с учетом характера признака и типа распределения. На основании значений описанных выше критериев значимости оценивали вероятность ( $p$ ) справедливости нулевой гипотезы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное АД не отличалось в обеих исследуемых группах. Так, у пациенток первой группы среднесуточные уровни систолического АД составили  $158 \pm 5,7$ , диастолического –  $86,3 \pm 4,0$  мм рт.ст. Соответствующие показатели для группы комбинированной терапии были равны  $163,7 \pm 8,1$  и  $87,1 \pm 5,2$  мм рт.ст. Также не выявлено значимого различия потокозависимой дилатации ПА –  $-6,7 \pm 3,1\%$  и  $-6,9 \pm 4,5\%$  для первой и второй групп соответственно.

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой терапии в группах больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом был достигнут положительный клинический эффект, который характеризовался стабилизацией АД, улучшением самочувствия, уменьшением или исчезновением одышки, отеков, снижением баллов по ШОКС, повышением

толерантности к физической нагрузке при выполнении 6-минутной ходьбы, повышением качества жизни, снизился ФК ХСН.

У пациенток, получающих биспролол, клинически значимое снижение среднесуточного систолического АД было равно  $143,2 \pm 8,4$  мм рт.ст., среднесуточное диастолическое –  $82,2 \pm 5,8$  мм рт.ст. (рис. 1). Стойкое снижение АД на фоне подбора доз комбинированной терапии отмечено к 5-7 суткам, а к 1 месяцу терапии среднесуточное систолическое АД составило  $142,4 \pm 7,8$  мм рт.ст., среднесуточное диастолическое –  $83,7 \pm 4,2$  мм рт.ст.

Хороший антигипертензивный эффект периндоприла у женщин в постменопаузе с АГ при незначительной частоте побочных эффектов согласуется с данными по применению другого ингибитора АПФ, мозексиприла, в исследовании МАДАМ, в котором была показана его антигипертензивная эффективность у 82% больных при хорошей переносимости [8], использования эналаприла в исследовании Л.И. Ольбинской и соавт. [6].

Вместе с тем тест с 6-минутной ходьбой показал, что величина общей выполняемой нагрузки после лечения достоверно увеличилась в двух группах больных до  $448 \pm 50$  м. Значимых отличий величины общей выполняемой нагрузки в сравниваемых группах получено не было.

Однако количество баллов по ШОКС прогрессивно снижалось с 4,8 до 3,2 ( $p < 0,05$ ) в группе комбинированной терапии и с 4,2 до 3,4 ( $p < 0,05$ ) при лечении биспрололом (табл. 1). Динамика баллов по ШОКС составила 0,7 (95% ДИ) при терапии (3-адреноблокатором, что также уступает показателям, достигнутым при применении комбинации с ингибитором АПФ 1,5 (95% ДИ). В то же время было получено сопоставимое улучшение функционального статуса пациенток из II в I ФК ХСН.

Мы добились лучшей коррекции эндотелиальной функции у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом в группе комбинированной терапии с периндоприлом, в сравнении с монотерапией биспрололом, с ростом до 33% доли пациенток с нормализацией функции эндотелия и сокращением числа больных с тяжелой ЭД. Под влиянием ингибитора АПФ отмечено статистически зна-

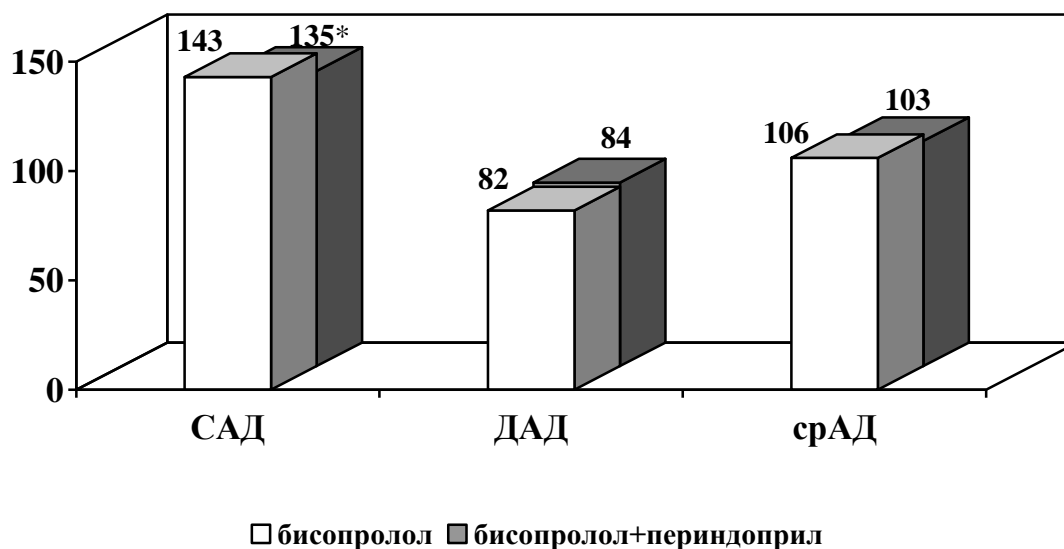


Рис. 1. Достигнутые на фоне терапии уровни среднесуточного АД у больных ПИКС+АГ (мм рт.ст.).

Таблица 1

Динамика показателей функционального статуса пациенток и функции эндотелия при длительном лечении бисопрололом и периндоприлом при АГ и постинфарктном кардиосклерозе у женщин в постменопаузе ( $M \pm m$ )

Показатель	Бисопролол, n=17		Бисопролол + периндоприл, n=18	
	До лечения	6 мес. терапии	До лечения	6 мес. терапии
ХСН I ФК, n (%)	—	13 (76,4%)	—	14 (77,8%)
ХСН II ФК, n (%)	17 (100%)	4 (23,6%)	18 (100%)	4 (22,2%)
ШОКС, баллы	4,2±1,3	3,4±0,4*	4,8±0,8	3,2±0,2*
Нормальная вазодилатация > 10%, n (%)	—	2 (11,7%)	—	6 (33,3%)
Недостаточная вазодилатация, ЭД 1-2 ст., n (%)	—	4 (23,6%)	—	8 (44,5%)
Вазоконстрикция, ЭД 3-4 ст., n (%)	17 (100%)	11 (64,7%)	18 (100%)	4 (22,2%)
ЕТ-1, фмоль/мл	1,03±0,25	0,73±0,13*	1,24±0,32	0,43±0,22*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по парному t-критерию Стьюдента.

чимое снижение более чем в 2 раза концентрации ЕТ-1 плазмы крови с  $1,24 \pm 0,32$  до  $0,43 \pm 0,22$  фмоль/мл. Зарегистрирована тенденция к снижению уровня ЕТ-1 и при использовании бисопролола с  $1,03 \pm 0,25$  до  $0,73 \pm 0,13$  фмоль/мл. Однако через 6 месяцев

лечения рассматриваемыми препаратами нормализации уровня ЕТ-1 у женщин с ХСН II ФК не достигнуто.

Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано снижение ТИМ бифуркации сонной артерии с  $1,3 \pm 0,2$  до

1,1±0,1 мм ( $p<0,05$ ). В группе монотерапии бисопрололом ТИМ не изменилась. Однако вопрос о раздельном влиянии гипотензивных препаратов на сосудистую стенку у женщин остается дискуссионным.

По данным мета-анализа, в целом, терапия диуретиками/β-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ ослабляет прогрессирование увеличения ТИМ [15]. В то же время после учета различий условий проведения отдельных исследований с помощью методов рандомизации общий эффект для 5 исследований ингибиторов АПФ оказался положительным, но не достиг значимости ( $p=0,07$ ), а для 2 двойных слепых исследований β-адреноблокаторов (BCAPS и ELVA) – незначимым, но с пограничным статистически существенным различием между исследованиями ( $p=0,05$ ). Метопролол вызвал относительно плацебо снижение систолического АД на 1 мм рт.ст. в исследовании BCAPS и на 3 мм рт.ст. в – ELVA, существенное влияние на ТИМ было выявлено только в последнем случае [16].

Принимая во внимание имеющиеся данные доказательной медицины о положитель-

ном влиянии как ингибиторов АПФ, так и β-адреноблокаторов на структуру и функцию сердца у больных с ИБС после ИМ, мы проанализировали и влияние препаратов на основные показатели систолы и диастолы ЛЖ (табл. 2) и получили позитивные сопоставимые результаты по улучшению диастолической функции (снижение конечнодиастолических размера (КДР) и объема (КДО) ЛЖ с ростом отношения Е/А трансмитрального потока). Однако ФВ ЛЖ достоверно увеличивалась при длительном применении ингибитора АПФ, как и МО ЛЖ, что указывает на преимущества ингибитора АПФ в позитивном ремоделировании ЛЖ.

Вместе с тем при сравнении гемодинамических эффектов, следует указать на сопоставимое уменьшение ЛГ при длительной терапии женщин с АГ и ИБС с ХСН II ФК.

Изменения гемодинамики правых камер сердца при использовании бисопролола сопоставимы с результатами действия комбинированной терапии: уменьшились КДО и конечносистолический объем (КСО) ПЖ сердца, улучшилась диастолическая функция ПЖ (отношение Е/А увеличилось при приме-

Таблица 2

Влияние длительного лечения бисопрололом и периндоприлом на показатели легочной и центральной гемодинамики у женщин с постинфарктным кардиосклерозом

Показатель	Бисопролол, n =17		Бисопролол + периндоприл, n =18	
	до лечения	6 мес	до лечения	6 мес
КДО ЛЖ, мл	152,4±4,1	132±2,8*	158,8±3,1	123,3±8,0*
КСО ЛЖ, мл	76,6±3,7	60,2±3,4*	74,1±3,1	59,2±3,2*
УО ЛЖ, мл	86,1±3,9	83,4±3,0	82,7±3,3	80,9±3,8
МО ЛЖ, л/мин	4,21±0,8	4,8±0,24	3,48±0,7	4,89±0,4*
ФВ ЛЖ, %	42,5±1,2	44,3±2,3	39,4±2,4	53,8±3,8*
Е/А ЛЖ	0,64±0,05	1,06±0,1*	0,61 ±0,05	0,92±0,04*
КДО ПЖ, мл	47,6±2,2	40,5±3,1*	48,10±3,01	43,1±2,4*
КСО ПЖ, мл	29,3±1,1	23,1±1,7*	28,3±1,2	24,2±1,4*
УО ПЖ, мл	16,1±1,3	17,8±1,4	15,2±1,2	21,1±1,3*
МО ПЖ, л/мин	1,20±0,1	1,3±0,1	1,28±0,1	1,76±0,1*
ФВ ПЖ, %	40,3±1,9	43,9±2,3	40,8±1,4	47,9±1,8*
Е/А ПЖ	0,71 ±0,03	1,01±0,04*	0,67±0,04	0,95±0,05*
СДЛА, мм рт.ст.	46,4±3,5	32,4±2,1*	42,9±8,3	34,1±3,4*

Примечание. \* –  $p<0,05$  по парному t-критерию Стьюдента.

нении периндоприла с  $0,67 \pm 0,04$  до  $0,95 \pm 0,05$ , при монотерапии бисопрололом  $0,71 \pm 0,03$  до  $1,01 \pm 0,04$ ).

Благоприятные эффекты ингибиторов АПФ у женщин в постменопаузе можно объяснить не только снижением повышенного АД и его вариабельности, но и сходством эффектов эстрогенов и ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ обладают антиоксидантными свойствами и повышают выработку эндотелием сосудов NO [13]. Ингибитор АПФ ослабляет агрегацию тромбоцитов, стимулируемую АДФ [14], предотвращает развитие ЭД, связанной со старением [11].

В формировании ХСН после перенесенного ИМ значительная роль принадлежит активации нейрогормональных систем. Снижение системной продукции ET-1 эндотелиальными клетками при длительной терапии селективным  $\beta$ -адреноблокатором и комбинацией с ингибитором АПФ, выявленное в нашем исследовании, приводит к уменьшению регулируемой ET-1 секреции катехоламинов и других нейрогормонов (аргинина, вазопрессина, ангиотензина II, брадикинина), играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании ЭД при сердечно-сосудистых заболеваниях [3, 12].

Возможными механизмами коррекции ЭД бисопрололом является снижение под действием данного препарата центральной симпатической импульсации и гемодинамические позитивные эффекты (снижение частоты сердечных сокращений, АД, ЛГ), что оказывает влияние на фактор гемодинамического стресса, уменьшает тем самым повреждение эндотелия, приводит к увеличению продукции простагландина [4].

Резюмируя итог исследований, можно заключить, что бисопролол обладает меньшим вазопротекторным действием, чем периндоприл, поэтому  $\beta$ -адреноблокатор лучше назначать больным с 1-2 степенью тяжести ЭД, при 3-4 степени тяжести ЭД лучшим корректирующим эффектом обладает ингибитор АПФ периндоприл.

После проведения сравнительных исследований двух классов препаратов на показатели ЛГ и ЭД у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с ХСН II ФК есть реальные основания использовать их сочетание при ишемической этиологии ХСН у женщин,

так как при равных гемодинамических позитивных эффектах на малый круг кровообращения, ингибиторы АПФ обладают лучшим действием по устранению диастолической дисфункции ЛЖ сердца и ЭД при длительном применении. Таким образом, у женщин с АГ в пери- и постменопаузе более предпочтительным антигипертензивным препаратом является периндоприл, так как он не только снижает АД, но и улучшает реактивность сосудов.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. У женщин в постменопаузе с постинфарктным кардиосклерозом выявлена эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с артериальной гипертензией, дислипидемией и тяжестью ХСН.

2. Применение бисопролола и периндоприла у женщин в постменопаузе оказывает положительное влияние на течение АГ: позволяет контролировать САД, ДАД, восстанавливает нарушенный циркадианный ритм АД, снижает повышенную вариабельность САД и уменьшает клинические проявления климактерического синдрома.

3. Гемодинамические эффекты бета-блокатора бисопролола и ингибитора АПФ периндоприла сопоставимы, однако бисопролол не обладает значимым корректирующим влиянием на эндотелиальную дисфункцию. Периндоприл восстанавливает сосудистую реактивность у женщин в постменопаузе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Диагностика ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения // Мед. каф. – 2004. – № 1. – С. 33–37.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 324–330.
3. Задионченко В.С., Адашев Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 11–15.
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 19. – С. 1041–1045.

5. *Моисеев В.С.* Сердечная недостаточность и достижения генетики // Сердеч. недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 121–131.
6. *Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Сюмакова С.А.* Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе и ее лечение эналаприлом // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 38–41.
7. *Сергиенко В.Б., Саяутин Е.В., Самойленко Л.Е. и др.* Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 25–30.
8. *Сидоренко Б.А., Соболева Ю.В.* Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента моэксиприл в лечении артериальной гипертензии у женщин в период после менопаузы // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 6. – С. 87–92.
9. *Терещенко С.Н., Жиров И.В.* Женщины и сердечная недостаточность // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 278–280.
10. *Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г.* Патопизиология климактерия и новые возможности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 16. – С. 919–923.
11. *Goto K., Fujii K., Onaka U. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents age-related endothelial dysfunction // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, N 4. – P. 581–587.
12. *Luscher T.F.* (Endothelial dysfunction as therapeutic target) The ENCORE trials // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 2, Suppl. D. – P. 20–25.
13. *Scribner A.W., Loscalzo J., Napoli C.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 482, N 1–3. – P. 95–99.
14. *Shankar R.P., Bhargava V.K., Grover A. et al.* Involvement of nitric oxide in the antiaggregatory effect of enalapril // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 23, N 5. – P. 255–257.
15. *Wang J.G., Staessen J.A., Li A. et al.* Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. – 2006. – Vol. 37, N 7. – P. 1933–1940.
16. *Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J. et al.* Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study // Stroke. – 2002. – Vol. 33, N 2. – P. 572–577.
17. *Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Si Ike B. et al.* Effect on survival and hospitalization of initiating treatment of chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Result of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // Circulation. – 2005. – Vol. 112, N 16. – P. 2426–2435.