

Сравнительная оценка состояния эндотелиальной функции у больных артериальной гипертонией I-II степеней и стабильной стенокардией при применении различных брадикардитических препаратов в сочетании с периндоприлом

Л.Л. Кириченко*, А.Н. Голосова, С.В. Гацура, А.П. Королев, К.В. Овсянников, П.В. Стручков

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Comparison of endothelial function in patients with Stage I-II arterial hypertension and stable angina, receiving various bradycardic agents and perindopril

L.L. Kirichenko*, A.N. Golosova, S.V. Gatsura, A.P. Korolev, K.V. Ovsyannikov, P.V. Struchkov

Moscow Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Сравнительное исследование изменений функционального состояния сосудистого эндотелия при применении β -адреноблокатора (метопролола тартрат) и ингибитора ионных токов f каналов синусового узла (ивабрадин) в комбинации с периндоприлом у больных артериальной гипертонией (АГ) I-II степеней (ст.) и стабильной стенокардией II ФК.

Материал и методы. Обследованы 77 пациентов – основная группа (ОГ I и II) и – 26 практически здоровых добровольцев – группа контроля (ГК). Пациенты в течение 24 нед. принимали комбинацию периндоприла (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) с метопрололом или периндоприла с ивабрадином. Исходно, а также через 12, 24 нед. оценивали состояние эндотелиальной функции (ЭФ) по содержанию фактора фон Виллебранда (ФфВ) в плазме крови и пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии.

Результаты. У больных ОГ наблюдаются существенные изменения ЭФ, что проявляется в снижении вазомоторной функции и повышении уровня ФфВ в сравнении с ГК. Лечение обеими комбинациями оказывает положительное влияние на состояние эндотелия сосудистой стенки и снижает исходно повышенные гуморальные маркеры ЭФ. Комбинированная терапия периндоприлом с ивабрадином демонстрирует более существенное нормализующее действие на ЭФ и в более ранние сроки.

Заключение. Комбинации периндоприла с ивабрадином и периндоприла с метопрололом оказывают позитивный эффект на ЭФ. Этот эффект при назначении периндоприла с ивабрадином реализуется в более ранние сроки и имеет большую степень выраженности. Вероятно, это связано с более благоприятным спектром вазопротективного действия ивабрадина, нежели метопролола в комбинации с периндоприлом.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, эндотелиальная дисфункция, фактор фон Виллебранда, поток-зависимая вазодилатация.

Aim. To compare endothelial function in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH) and Functional Class (FC) II stable angina, receiving either beta-adrenoblocker (metoprolol tartrate) or If channel inhibitor (ivabradine), combined with perindopril.

Material and methods. In total, 77 patients and 26 healthy volunteers were examined. The patients received either perindopril and metoprolol, or perindopril and ivabradine for 24 weeks. At baseline, and after 12 and 24 weeks,

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: Intmed2@mail.ru
Тел.: (495) 324-45-86

[Кириченко Л.Л. (*контактное лицо) – заведующая кафедрой терапии № 2 ФПДО, Голосова А.Н. – старший лаборант, Гацура С.В. – профессор кафедры, Королев А.П. – доцент кафедры, Овсянников К.В. – доцент кафедры, Стручков П.В. – профессор кафедры, зав. отд. функциональной диагностики ГКБ № 85].

endothelial function (EF) was assessed by plasma levels of von Willebrand factor, vWF and brachial artery reactive hyperemia test.

Results. In patients with Stage I-II AH and FC II stable angina, EF disturbances were manifested in reduced vasomotor function and increased vWF levels, comparing to the controls. Both therapeutic combinations improved EF and decreased the levels of EF markers, elevated at baseline. The combination of perindopril and ivabradine demonstrated greater and earlier EF normalization.

Conclusion. The combination of perindopril and ivabradine, as well as perindopril and metoprolol, showed beneficial effects on EF. This beneficial effect was greater and earlier for perindopril and ivabradine combination, which could be due to greater vasoprotection by ivabradine than by metoprolol combined with perindopril.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, effort angina, endothelial dysfunction, von Willebrand factor, flow-dependent vasodilatation.

По данным эпидемиологической части Национальной программы ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня Артериального давления), проведенной под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) в различных формах — стабильная стенокардия (СС), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), диагностирована у 66% больных артериальной гипертензией (АГ), причем у мужчин в 73% случаев [1]. Клиническая часть исследования ПРЕМЬЕРА показала, что при достижении целевого уровня АД у больных АГ и ИБС достоверно уменьшилось число приступов стенокардии в неделю, частота возникновения ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в покое, снизилась необходимость в лечении нитратами [2].

В настоящее время не вызывает сомнений, что на риск развития атеросклероза и ИБС влияют такие хорошо известные факторы, как АГ, дислипидемия (ДЛП) и нарушение углеводного обмена, реализующие свое действие через эндотелий сосудистой стенки [3,4].

Дисфункция сосудистого эндотелия является одним из основных механизмов развития и самым ранним признаком атеросклероза. Поэтому определение дисфункции эндотелия (ДЭ) имеет прогностическое значение. Например, по мере уменьшения вазодилатации плечевой артерии (ПА) в ответ на тест с механической окклюзией возрастает риск летального исхода, возникновения нестабильной стенокардии и других острых состояний [5].

Учитывая результаты исследований, проведенных за рубежом и в России, повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) также является фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может расцениваться клиницистами в качестве терапевтической цели [6,7]. Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что длительное повышение ЧСС, вероятно, играет непосредственную роль в патогенезе коронарного атеросклероза. Появились данные о том, что при повышенной ЧСС может нарушаться эндотелиальная функция (ЭФ) कोरो-

нарных артерий (КА), повышаться проницаемость сосудистой стенки, тем самым, ускоряя развитие атеросклероза [8]. Предполагают, что тахикардия приводит к увеличению механического стрессового воздействия на атеросклеротическую бляшку (АБ), повышая вероятность ее разрыва, развития острого коронарного синдрома (ОКС) и смерти больных ИБС [9].

В настоящее время уже имеется достаточное количество работ по медикаментозной коррекции имеющейся ДЭ у больных ССЗ препаратами различных групп, в частности β -адреноблокаторами (β -АБ) и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [10,11,14], однако мало изученной остается их комбинация и практически отсутствуют работы по действию нового препарата ивабрадина в сочетании с периндоприлом на вазомоторную ЭФ у пациентов с АГ I-II степеней (ст.) и СС. Поэтому проведено исследование по сравнительному изучению влияния комбинированной терапии брадикардическими препаратами различного механизма действия с широко известным ИАПФ — периндоприлом, для которого характерны высокая тканевая специфичность и значительное сродство к сосудистой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), на динамику показателей ЭФ в ходе лечения пациентов с вышеуказанными диагнозами.

В последние годы благодаря дальнейшей работе над усовершенствованием лекарственной формы периндоприла, на фармацевтическом рынке появился периндоприл А — аргининовая соль периндоприла [15]. Это связано с повсеместным применением периндоприла, включая страны с жарким климатом, необходимостью специальных (дорогостоящих) упаковок, относительно короткой продолжительностью хранения периндоприла терт-бутиламина. Аргининовая соль обладает наилучшим балансом стабильности и гигроскопичности (100% стабильность при хранении в открытой упаковке); после 6 мес. хранения стабильность периндоприла аргинина А в простой упаковке (контейнер) выше, чем периндоприла терт-бутиламина в блистерах; длительность хранения аргининовой соли на 50% больше, чем терт-бутиламина — 3 и 2 года, соответственно. Крайне важным представляется тот

факт, что частота побочных эффектов при назначении периндоприла А в 3 раза (!) меньше — 5,56% и 16,67% соответственно.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 77 пациентов АГ I-II ст. (по классификации ЕОГ-ЕОК 2007, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ)-ВНОК 2008) и СС II функционального класса (ФК), по классификации Канадской ассоциации кардиологов 1979, а также 26 практически здоровых добровольцев без признаков заболеваний сердца и сосудов. Набор пациентов проводили на базе амбулаторно-поликлинического и терапевтического отделений КБ № 85, поликлиники №189 ЮВАО г. Москвы. Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов 59,9±5,9 лет. Средний возраст группы добровольцев 53,1±9,5 лет. Продолжительность заболевания АГ — 9,0±3,2 лет, ИБС — 3,0±1,3 года. Принимая во внимание наличие такого ассоциированного клинического состояния (АКС), как ИБС, все больные отнесены к группе очень высокого риска.

В зависимости от схемы лечения больные распределялись на 2 группы (гр.) наблюдения.

I гр. (n=40), из них 17 женщин и 23 мужчины; средний возраст мужчин — 59,6±7,4, женщин — 60,1±3,6 лет. Пациенты этой гр. получали периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 4–8 мг/сут., медиана дозы 8 мг/сут. при интерквартильном размахе 6–8 мг и ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) 7,5–20 мг/сут., медиана дозы 10 мг/сут. при интерквартильном размахе 10–15 мг/сут.

II гр. (n=37), среди них 20 мужчин и 17 женщин; средний возраст мужчин — 58,9±6,0, женщин — 61,6±5,4 лет. Эти больные получали периндоприл в дозе 4–8 мг/сут., медиана дозы 4 мг/сут. при интерквартильном размахе 4–8 мг/сут. и метопролола тартрат в дозе от 50 мг/сут. до 100 мг/сут., медиана дозы 75 мг/сут. при интерквартильном размахе 50–75 мг/сут.

III контрольная гр. (ГК) — практически здоровые добровольцы. Эти лица имели нормальный уровень артериального давления (АД), у них не были обнаружены признаки заболевания сердца и сосудов. Среди них было 10 (38%) мужчин и 16 (62%) женщин в возрасте 40–65 лет (средний возраст — 53,1±9,5).

Исследование проводили в несколько этапов. На первом этапе все пациенты проходили комплексное обследование, включавшее суточное мониторирование (СМ) АД и ЭКГ с помощью применения портативного бифункционального кардиомонитора CARDIOTENS (MedItch, Венгрия) в течение 24 ч по стандартной методике; исследование вазомоторной ЭФ ПА осуществляли с помощью ультразвука высокого разрешения на системе Siemens SonoLine G60S (США), оснащенной датчиком с частотой 7,5 Гц с доплерографической функцией; уровень фактора фон Виллебранда (ФфВ), как гуморального маркера ЭФ, определяли количественным иммуноферментным методом на анализаторе “Vidas” (“Bivax”, Франция).

После использования препаратов контрольные визиты назначали через 4, 12 и 24 нед. Через 4 нед. лечения по результатам СМ АД, холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ оценивалась эффективность проводимой антигипертензивной и антиангинальной терапии.

Критериями эффективности были стабильное снижение АД до целевого уровня < 140 и 90 мм рт.ст. или снижение САД на 20 мм рт.ст. и ДАД на 10 мм рт.ст., а также урежение среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10–12 уд./мин, уменьшение эпизодов суточной ишемии миокарда в 2 раза по сравнению с исходными показателями. При действенной терапии больные продолжали принимать прежнюю комбинацию в начальной дозе, если же назначенное лечение признавалось недостаточно эффективным, то дозы препаратов увеличивались: периндоприла до 8 мг/сут., а метопролола и ивабрадина удваивалась каждые 2 нед. до достижения ЧСС 55–60 уд./мин в покое. При анализе ЭФ оценивали следующие показатели: уровень в % ФфВ в плазме крови, исходный диаметр ПА (ДПА); ДПА при реактивной гиперемии; поток-зависимую вазодилатацию (ПЗВД) в % по формуле: $D_{\text{макс.}} - D_{\text{исх.}} / D_{\text{исх.}} \times 100$, где, $D_{\text{макс.}}$ — максимальный ДПА во время постокклюзионной гиперемии, $D_{\text{исх.}}$ — исходный ДПА. Считали нормальной реакцией ПА ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии > 10% от исходного D, меньшее ее значение или вазоконстрикцию рассматривали патологической [12].

При статистической обработке результатов использовали пакет компьютерных программ StatIstIca v.6.0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический критерий Вилкоксона. Для оценки статистической значимости между группами применяли двусторонний критерий Манна-Уитни и критерий Колмогорова-Смирнова. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm S$, где M — медиана, S — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Исходное состояние ЭФ у больных АГ I-II ст. и стабильной ИБС

С учетом того, что нарушение вазомоторной ЭФ диагностировалось при ПЗВД < 10%, в I гр. больных ДЭ выявлена у 32 (80%), во II гр. — у 29 (78%) пациентов. Высокий процент больных с ДЭ в I и II гр. обусловлен наличием ИБС, а также присутствием таких важных ФР ССЗ, как АГ и гиперхолестеринемия (ГХС). В ГК медиана значений ПЗВД составила $11,7 \pm 2,0\%$, что выше аналогичного показателя в I гр. на $53,4\%$ ($p < 0,01$), во II гр. на $50,1\%$ ($p < 0,01$). Также отмечены сниженные показатели ДПА при реактивной гиперемии в сравнении с ГК: на $4,4\%$ в I гр. ($p < 0,05$) и $2,2\%$ во II гр. ($p > 0,05$). Исходные показатели ДПА при реактивной гиперемии и сосудодвигательной функции ЭФ ($M \pm S$) представлены в таблице 1.

Принимая во внимание тот факт, что повышение уровня ФфВ в плазме имеет существенное клиническое значение и позволяет оценить интенсивность прогрессирования ДЭ и эффективность терапии [11–13], определяли уровень этого гуморального маркера ЭФ у включенных в исследование пациентов и практически здоровых добровольцев. Выявлено, что в обеих гр. отмечалось достоверное повышение ФфВ в сравнении с ГК: в I гр. на $15,2\%$ ($p < 0,01$), во II на $16,9\%$ ($p < 0,01$). Исходные показатели уровня ФфВ ($M \pm S$) у больных АГ I-II ст. и СС

Таблица 1

Исходные показатели ДПА при реактивной гиперемии и сосудодвигательной ЭФ ($M \pm S$) у больных I и II гр. и ГК

Показатели	ГК (n=26)	Гр. I (n=40)	Гр. II (n=37)
Д ПА при реактивной гиперемии, см	0,46 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,06 (2-1)*	0,45 $\pm$ 0,03
ПЗВД%	11,7 $\pm$ 2,0	5,45 $\pm$ 3,2 (2-1)**	5,83 $\pm$ 2,9 (3-1)**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с ГК.

Таблица 2

Исходные показатели уровня ФфВ ($M \pm S$) у больных АГ I-II ст. и СС II ФК в сравнении с ГК (n=103)

Показатель	ГК (n=26)	Гр. I (n=40)	Гр. II (n=37)
ФфВ%	112,0 $\pm$ 10,7	129,0 $\pm$ 9,9	131,1 $\pm$ 10,8
Δ (%) в сравнении с ГК		+15,2**	+16,9**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Δ – изменение показателя.

II ФК в сравнении с ГК (n=103) представлены в таблице 2.

Изменение вазомоторной ЭФ и уровня ФфВ в плазме крови у больных АГ I-II ст. и СС II ФК на фоне лечения комбинациями периндоприла с метопрололом и периндоприла с ивабрадином.

Обе комбинации оказывали благоприятное влияние на течение АГ и ИБС, снижая АД до целевого уровня и уменьшая количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда у больных обеих групп. Целевого уровня АД достигло 89,0% пациентов I гр. и 92,0% больных II гр. Динамика основных показателей СМАД и ХМЭКГ на фоне лечения представлена в таблице 3.

В ходе 24-недельной терапии каждой из комбинаций препаратов происходит прирост показателя ПЗВД, ДПА при реактивной гиперемии и снижение уровня ФфВ, однако при лечении комбинацией периндоприла с ивабрадином статистически значимое изменение вышеуказанных параметров происходит уже к 12 нед. исследования.

В I гр. через 12 нед. лечения показатель ПЗВД увеличился на 35,7% от исходного уровня ($p < 0,01$) и составил 7,6%, в то время как во II гр. отмечена лишь тенденция к увеличению ПЗВД на 24,1% ($0,05 < p < 0,1$).

Аналогичный результат получен и в динамике прироста ДПА при реактивной гиперемии и в снижении уровня ФфВ. Только в группе пациентов, принимавших периндоприл с ивабрадином, достоверное повышение ДПА при реактивной гиперемии на 2,3% ($p < 0,05$) и уменьшение концентрации ФфВ на 6,9% ($p < 0,05$) происходит к 12 нед. лечения.

К концу исследования на фоне терапии обеими комбинациями получен достоверный и сопоставимый прирост ПЗВД $> 60\%$, при этом 4 больных из I гр. и 2 из II перешли в категорию пациентов с нормальной ЭФ (ПЗВД $> 10\%$), однако, несмотря на существенную положительную динамику в показателе ПЗВД, значений ГК он не достиг. Вероятнее всего, это связано с исходным низким его уровнем в каждой из гр. наблюдения, требующим более длительного периода лечения и наблюдения. В отношении ДПА при реактивной гиперемии и через 24 нед. наблюдения отмечены различия: достоверный прирост этого показателя на 6,8% ($p < 0,05$) зафиксирован в I, в то время как у больных II гр. выявлена лишь положительная тенденция ($0,05 < p < 0,1$).

При сравнительном анализе динамики ФфВ имело место достоверное и сопоставимое снижение его в обеих гр. наблюдения: в I гр. он снизился на 10,1%, во II гр. – на 9,9%, причем к концу иссле-

Таблица 3

Динамика показателей СМАД, ХМ ЭКГ ($M \pm s$) у больных СС напряжения II ФК с АГ I-II ст. на фоне лечения (n=77)

Показатели	Периндоприл+ивабрадин (n=40)		Периндоприл+метопролол (n=37)	
	до терапии	через 24 нед.	до терапии	через 24 нед.
	1	2	3	4
САД, мм рт.ст.	143,5 $\pm$ 9,2	125,6 $\pm$ 9,0 (2-1)**	146,0 $\pm$ 9,9	124,5 $\pm$ 5,8 (4-3)**
ДАД, мм рт.ст.	84,5 $\pm$ 8,1	75,0 $\pm$ 6,3 (2-1)**	85,9 $\pm$ 9,1	73,0 $\pm$ 6,4 (4-3)**
ЧСС, уд./мин	83,0 $\pm$ 6,5	65,0 $\pm$ 4,3 (2-1)**	81,0 $\pm$ 5,4	67,0 $\pm$ 5,6 (4-3)**
ВГИСАД, %	55,5 $\pm$ 8,5	31,3 $\pm$ 8,3 (2-1)**	59,1 $\pm$ 8,4	30,5 $\pm$ 5,1 (4-3)**
ВГИДАД, %	37,0 $\pm$ 8,6	21,0 $\pm$ 7,6 (2-1)**	41,0 $\pm$ 10,3	20,3 $\pm$ 5,3 (4-3)**
Суточная продолжительность ишемии, мин	21,6 $\pm$ 7,1	6,4 $\pm$ 5,1 (2-1)**	22,4 $\pm$ 7,3	9,9 $\pm$ 3,2 (4-3)**

Примечание: ** $p < 0,01$; ВГИСАД – временной гипертензионный индекс САД; ВГИДАД – временной гипертензионный индекс ДАД.

Таблица 4

Изменения показателей ЭФ ($M \pm s$) по группам на фоне лечения ($n=77$)

Показатели	Периндоприл+ ивабрадин ($n=40$, I гр.)			Периндоприл+ метопролол ($n=37$, II гр.)		
	до терапии	через 12 нед.	через 24 нед.	до терапии	через 12 нед.	через 24 нед.
ПЗВД (%)	5,45±3,2	7,6±2,3 (2-1)*	9,15±1,7 (3-1)**	5,83±2,9	7,2±2,3 (5-4 н.д.)	9,55±0,9 (6-4)**
Д ПА при реактивной гиперемии, см	0,44±0,1	0,45±0,1 (2-1)*	0,47±0,1 (3-1)*	0,45±0,1	0,45±0,1 (5-4 н.д.)	0,47±0,06 (6-4 н.д.)
ФфВ (%)	129,0±9,9	120,0±6,1 (2-1)*	116,0±9,9 (3-1)**	131,1±9,8	122,4±4,5 (5-4 н.д.)	118,0±7,7(6-4)**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

дования статистическая разница между ГК и больными отсутствовала.

Изменение показателей ЭФ по гр. на фоне лечения представлены в таблице 4.

Вазопротективный эффект периндоприла давно и хорошо изучен [11]. Более разноречивые данные касаются влияния β -АБ на ЭФ. В частности, ранее было показано, что атенолол в отличие от небиволола не оказывал позитивного действия на этот показатель по тесту с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) ПА у больных ИБС [16]. Ивабрадин в настоящее время обсуждается как потенциальное средство, оптимизирующее ЭФ за счет уменьшения механической нагрузки на сосудистую стенку [17]. В экспериментах на мышах был показан вазопротективный эффект ивабрадина, который улучшал ЭЗВД и замедлял развитие атеросклероза [18].

Авторам не удалось обнаружить в доступной литературе сведений, касающихся влияния комбинации периндоприл/ивабрадин и периндоприл/метопролол на эндотелий сосудов у пациентов с ССЗ. Тем не менее, анализируя полученный при применении обеих комбинаций эффект на ЭФ, можно предположить, что комбинация периндоприл/ивабрадин имеет преимущество за счет вазопротекторного действия обоих компонентов, в то время как метопролол в этом

отношении оказался нейтрален. Естественно, нельзя также забывать тот факт, что в этой комбинации для достижения адекватного контроля АД пришлось использовать более высокую дозу периндоприла.

Заключение

Таким образом, у больных АГ I-II ст. и СС II ФК исходно наблюдаются существенные изменения ЭФ, что проявляется в снижении его вазомоторной функции и повышении уровня ФфВ в сравнении с ГК.

Лечение как комбинацией периндоприла (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) с ивабрадином (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), так и комбинацией периндоприла с метопрололом больных АГ I-II ст. и СС II ФК, наряду с адекватным антигипертензивным и антиишемическим эффектами оказывает положительное влияние на сосудодвигательную ЭФ и снижает исходно повышенный уровень ФфВ. Однако эти позитивные эффекты реализуются раньше и имеют большую степень выраженности при лечении периндоприлом с ивабрадином. Вероятнее всего, это связано с более благоприятным спектром вазопротективного действия ивабрадина, нежели метопролола, в комбинации с периндоприлом.

Литература

1. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.А. от имени участников программы. Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня артериального давления — успех в лечении ишемической болезни сердца. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 53-60.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача-кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 2:73-80.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Междунар мед журн 2001; 3: 202-8.
4. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 129-36.
5. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Серд недостат 2003; 4: 22.
6. Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121: 172-7.
7. Wilhelmsen L, Berlund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 1986; 7: 279-88.
8. Карпов Ю.А., Буза В.В. Ивабрадин как новая составляющая эффективного лечения больных стабильной стенокардией. Сердце 2006; 5: 248-52.
9. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26 (10): 967-74.
10. Parenti A, Filippi S, Amerlini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 698-703.
11. The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-con-

- trolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
12. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, et al. Non-Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
13. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *NEJM* 1995; 332: 635-41.
14. Remme WJ. EUROPA: perindopril's benefits according to blood pressure and endothelial function in coronary artery disease. Oral presentation. A Satellite Symposium held during the ESC. Congress Munich 2004.
15. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 953-60.
16. Lekakis J, Protogerou A, Papamichael Ch, et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 277-81.
17. Thorin E, Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 24-32.
18. Custodis F, Baumhakel M, Schlömm N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-87.

Поступила 08/07-2009