

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ФОКУС НА ВОСПАЛЕНИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ

*А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева*

**Кафедра факультетской терапии ВолГМУ**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является наиболее актуальной проблемой современной медицины. Её социальная и медицинская значимость определяется высокой распространённостью среди населения развитых стран, ростом числа больных с этой патологией, высокими показателями инвалидизации и смертности. Поэтому разработка методов и средств профилактики ИБС является одной из первостепенных задач практической кардиологии [9,22].

Первичная профилактика ИБС подразумевает комплекс вмешательств, в том числе и медикаментозных, направленных на предупреждение развития коронарных событий у лиц с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска. Согласно современным рекомендациям, активные меры по первичной профилактике необходимо начинать, если 10-тилетний риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE составляет 5 % и более [22].

Широкое внедрение практики первичной профилактики ИБС в развитых странах позволило снизить смертность от коронарных причин приблизительно на 25 % в течение последних 30 лет. Общая цель профилактики ИБС как для людей без клинических проявлений этого заболевания (первичная профилактика), так и для больных с клиническими проявлениями (вторичная профилактика) одинакова: снизить риск развития

осложнений, уменьшить показатели преждевременной инвалидности, смертности; повысить выживаемость. Алгоритмы профилактики ИБС представлены в таблице 1.

Несмотря на то, что общие подходы к профилактике атеросклероза и ассоциированных с ним состояний с момента разработки этих рекомендаций [22] остались прежними, методы медикаментозного контроля за развитием и прогрессированием ИБС претерпели некоторые изменения.

Это связано в первую очередь с развитием и внедрением в широкую клиническую практику кардиохирургических манипуляций, разработкой новых групп фармакологических препаратов, открытием у ряда традиционно применявшихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний лекарственных средств плейотропных эффектов, а также с уточнением молекулярных механизмов, лежащих в основе атерогенеза.

Системное воспаление наряду с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) рассматриваются в настоящее время как независимые факторы риска в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза.

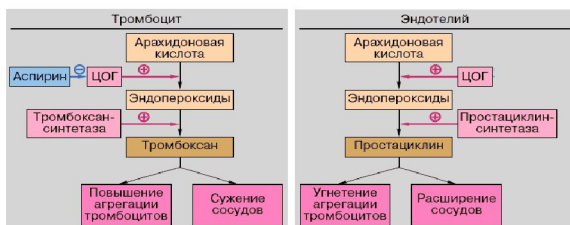
В связи с этим особый интерес представляют особенности воздействия лекарственных средств, применяемых для первичной и вторичной профилактики ИБС, на патогенетические механизмы системного воспаления и ЭД.

**Профилактика ишемической болезни сердца согласно рекомендациям Fourth Joint Task Force Of European And Other Societies On Coronary Prevention, 2007.**

Лица с наличием факторов риска ИБС без проявлений заболевания (первичная профилактика)	Больные с ИБС и другими проявлениями атеросклероза (вторичная профилактика)
Образ жизни: прекращение курения, соблюдение диеты, повышение физической активности, достижение идеального веса	
Коррекция факторов риска: достижение целевых значений АД, гликемии и уровня липидов. При отсутствии эффекта от немедикаментозных методов следует назначить антигипертензивные, сахароснижающие и гиполипидемические препараты	
<i>Прочая медикаментозная терапия</i>	
- АСК не менее 75 мг в сутки — пациентам, получающим эффективную терапию по поводу артериальной гипертензии (АГ) при риске развития фатальных осложнений ИБС > 10 % по шкале SCORE	- АСК не менее 75 мг в сутки — всем больным с ИБС и другими проявлениями атеросклероза - β-адреноблокаторы — пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и/или при наличии сердечной недостаточности - ИАПФ — при наличии признаков дисфункции левого желудочка, сахарном диабете с АГ или нефропатией  - Антикоагулянты – при повышенном риске тромбоэмболических осложнений, в особенности, при фибрилляции предсердий

**Ацетилсалициловая кислота (АСК).** В связи с установленной ролью активации системы гемостаза в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений представляется патогенетически оправданным назначение антиагрегационных препаратов как для лечения, так и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. АСК является препаратом, доказавшим свою эффективность в большом количестве исследований и поэтому традиционно применяемым у подавляющего большинства больных ИБС с целью вторичной профилактики [33].

Механизм действия АСК как антиагреганта при сердечно-сосудистых заболеваниях реализуется преимущественно через влияние на тромбоцитарное звено гемостаза, эндотелиальную функцию (ЭФ) и тромбообразование (рис. 1). Рядом экспериментальных и клинических исследований было показано, что АСК может индуцировать образование NO-синтазы в эндотелиальных клетках.



**Рис. 1.** Пути метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и место приложения действия АСК

Кроме этих механизмов воздействия на патогенез ИБС, профилактическое действие АСК реализуется через влияние на системный воспалительный процесс, лежащий в основе атерогенеза. Установлено, что АСК ускоряет синтез ферритина. Последний секвестрирует из цитозоля ионы железа, катализирующие процесс перекисного окисления липидов, тем самым защищая эндотелий от повреждения продуктами перекисного окисления. Интересно, что другие НПВС этим свойством не обладают.

Существенный вклад в терапевтическое действие АСК на системное воспаление вносит метаболит арахидоновой кислоты липоксин A4 (тригидроэйкозотетраеновая кислота). Его генерируют разные типы клеток, в том числе активные участники воспалительного процесса нейтрофилы и макрофаги. Пусковым моментом в индукции синтеза липоксина A4 является ацетилирование циклооксигеназы ацетилсалициловой кислотой. Установлено, что липоксины регулируют клеточные реакции воспаления и иммунитета. Доказано, в частности, что липоксины резко тормозят освобождение интерлейкина-8 (IL-8), который вызывает ускоренное созревание, хемотаксис, трансэндотелиальную миграцию, активацию нейтрофильных лейкоцитов, активирует также макрофаги и Т-лимфоциты.

Также показано, что АСК ингибирует экспрессию гена фактора некроза опухолей-α (ФНО-α),

который активирует нейтрофилы и макрофаги, поддерживающие воспаление. Имеются данные об ограничении АСК продукции интерлейкина-1 (IL-1), который наряду с активацией макрофагов и нейтрофилов обладает собственной провоспалительной активностью – способностью индуцировать синтез белков острой фазы [7]. Таким образом, АСК в малых дозах при длительном приеме способна снижать активность системного воспаления при коронарном атеросклерозе.

Мета-анализ 145 исследований показал, что АСК при доказанной ИБС, перенесенном инфаркте миокарда снижает риск развития повторного инфаркта миокарда, внезапной смерти, инсульта на 25 % [7]. С профилактической целью достаточно использовать АСК в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, т. е. для человека с массой тела 75 кг достаточно дозы 75 мг.

В отношении первичной профилактики ИБС результаты применения АСК не столь убедительные — лечение АСК предотвращает лишь 5 случаев инфаркта на 1000 человек в течение 5 лет. Вместе с тем эффективность препарата значительно возрастает при наличии артериальной гипертензии (исследование HOT). До настоящего времени не было получено убедительных доказательств пользы от применения аспирина при первичной профилактике ИБС у женщин. Назначение аспирина лицам с риском развития ИБС  $\leq 1\%$  нецелесообразно. Европейское общество кардиологов рекомендует прием АСК пациентам, у которых ежегодный риск развития коронарных событий составляет 1,5 % и более [7].

Кроме АСК, для длительной вторичной профилактики ИБС в качестве антиагрегата может применяться тиклопидин, обычно при наличии противопоказаний к применению АСК.

**Статины.** Статины наряду с АСК являются основными препаратами для профилактики ИБС, эффективность которых подтверждена в большом количестве исследований как в плане первичной (WOSCOP, AF/TexCAPS, ASCOT и др.), так и вторичной профилактики ИБС (4S, CARE, LIPID, HPS и др). Наиболее изучены эффекты по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у таких представителей этой группы как правастатин (исследования WOSCOP, CARE, LIPID), симвастатин (исследования 4S, HPS, OCKAP), флувастатин (LCAS, LIPS, ALERT), аторвастатин (AVERT, MIRACL, ASCOT-LLA, TNT и др.) и розувастатин (CORONA, JUPITER и др.) [9].

В основе профилактического действия статинов лежит не только подавление синтеза мевалоната, то есть снижение уровня холестерина в крови.

увеличивать активность эндотелиальной NO-синтетазы человека путем стабилизации матричной РНК этого фермента, тем самым приводя к повышению синтеза NO эндотелием [4]. Другим дополнительным механизмом, участвующим в статин-индуцированной стимуляции активности эндотелиальной NO-синтетазы, является возможность быстрой активации серин/треониновой киназы эндотелиальных клеток, что в свою очередь приводит к фосфорилированию эндотелиальной NO-синтетазы, в результате чего увеличивается ее активность и стимулируется синтез NO [5].

Еще одним механизмом, благодаря которому статины увеличивают продукцию эндотелием NO, является их способность подавлять клеточную экспрессию кальвеолина-1, который снижает активность эндотелиальной NO-синтетазы. Помимо этого, биодоступность NO увеличивается благодаря антиоксидантным свойствам статинов [8].

Обнаружены и другие механизмы действия статинов, которые не зависят от их влияния на ГМК-КоА-редуктазу. Согласно современным представлениям, снижение риска нежелательных сердечно-сосудистых событий на фоне приема статинов происходит также благодаря их противовоспалительному действию. В ряде исследований продемонстрирована противовоспалительная активность этой группы препаратов [20]. Статины снижают содержание в плазме С-реактивного белка, ингибируют экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости на макрофагах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, стимулированных интерфероном- $\gamma$  [3]. Кроме того, они подавляют синтез важных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (IL-1), IL-6 и IL-8 [4,5]. Значение описанных плеiotропных противовоспалительных эффектов статинов возрастает по мере получения все больших доказательств в пользу воспалительной теории атерогенеза [3].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, средства для коррекции дислипидемии назначаются в зависимости от категории риска и в соответствии с достигнутым эффектом от приема корректируются дозы препаратов (таб. 2).

В ряде исследований (HHS, VaHIT, DAIS) показана эффективность фибратов и никотиновой кислоты (исследование CDP), а также  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот (исследование GTSSI-Prevenzione) как средств для вторичной профилактики ИБС, однако, противовоспалительная активность этих препаратов в настоящее время детально не изучена.

Уровни ХС ЛНП, при которых следует начинать терапию, и целевые уровни ХС ЛНП у больных в зависимости от категории риска

Категория риска	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии, ммоль/л	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокий	> 2,0	> 2,0	< 2,0
Высокий	> 2,5	> 2,5	< 2,5
Умеренный	> 3,0	> 3,5	< 3,0
Низкий	> 3,5	> 4,0	< 3,5

*Бета-адреноблокаторы.* Противовоспалительные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) в настоящее время изучены на группах больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), так как иммунное воспаление является важным звеном в патогенезе ХСН. Доказано, что развитие ХСН сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 и др.), что тесно ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом [10].

В связи с этим, исследования противовоспалительной активности БАБ при ИБС касались в основном метопролола тартрата, бисопролола, небиволола и карведилола [15,18, 24,34,35].

Установлено, что карведилол и метопролол способны ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, а также подавлять интенсивность перекисного окисления липидов. Под воздействием карведилола отмечается улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, а также снижение уровня эндотелина-1 и сосудистых молекул клеточной адгезии (VCAM-1) [1]. В работе E. Rizos и соавт. у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией (ГХС) показано снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) через 12 недель терапии небивололом [34].

Предотвращая разрушение внутриклеточного NO,  $\beta$ -адреноблокаторы способны тормозить адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности эндотелиальной клетки через подавление экспрессии адгезивных молекул (ICAM и VCAM), Р- и Е-селектина, инициирующих процессы воспаления и атерогенеза [15,37]. ЭД у больных с атеросклерозом тесно связана с воспалительными механизмами прогрессирования заболевания. Так, снижение активности NO и повышение концентрации ангиотензина-II вызывает активацию ядерного фактора транскрипции, стимулирующего экспрессию провоспалительных адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и хемокинов-аттрактантов для клеток воспаления, в частности, моноцитов. При активации моноцитов/

макрофагов и Т-лимфоцитов высвобождаются цитокины, инициирующие воспаление в стенке сосуда. У поврежденных клеток эндотелия усиливается коагуляционная активность: продуцируются тканевый фактор, ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа, фактор Фон Виллебранда.

Небиволол повышает продукцию базального и стимулированного NO в эндотелиальных клетках за счет ряда механизмов: увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы; снижение разрушения NO супероксидными радикалами; активация  $\beta_3$ -адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, что опосредует увеличение в эндотелиоцитах концентрации ионов кальция, необходимого для активной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы; взаимодействие с рецепторами серотонина (5HT<sub>1A</sub>-тип рецепторов), расположенными в сосудистой стенке и стимулирующими активность экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Нормализация ЭФ под действием небиволола устраняет дефицит NO в сосудистой стенке и предотвращает таким образом активацию локальных провоспалительных механизмов [18,24,35].

**Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА 2).** Эти препараты в настоящее время признаны препаратами первого ряда в лечении ХСН и широко применяются для лечения артериальной гипертензии. В плане вторичной профилактики ИБС у больных со стенокардией в настоящее время доказали свою эффективность два иАПФ: рамиприл (исследование HOPE) и периндоприл (исследование EUROPA). Способность вышеуказанных иАПФ предотвращать развитие кардиоваскулярных осложнений послужило основанием для ряда авторов рекомендовать назначения иАПФ всем больным с атеросклерозом [16].

В 2008 году закончено исследование ONTARGET, продемонстрировавшее способность АРА 2 телмисартана предотвращать инфаркт миокарда у больных с ИБС [36]. Также способность предотвращать сердечно-сосудистые осложнения при АГ продемонстрирована для лозартана

(исследование LIFE) [17] и кандесартана (исследование SCOPE) [30]. Положительное влияние АРА 2 на атерогенез может быть связано с описанной для данной группы препаратов противовоспалительной активностью: прием АРА 2 у лиц с АГ способствует снижению уровня С-реактивного белка, ТНФ- $\alpha$ , IL-6, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [2,26].

В основе основных клинически значимых фармакологических эффектов иАПФ лежит их способность подавлять активность фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (кининазы II, или АПФ), и таким образом влиять на функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АРА 2 блокируют периферические рецепторы 1 типа к ангиотензину II (рис. 2).

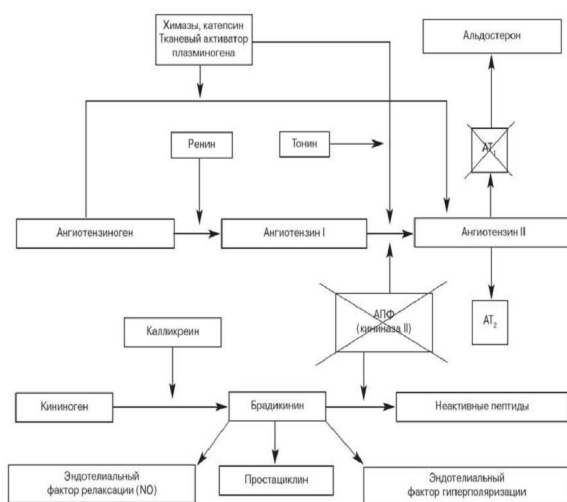


Рис. 2. Схема действия ИАПФ и АРА 2

К основным сосудистым эффектам иАПФ относят антипролиферативный и антимиграционный эффекты в отношении гладкомышечных клеток, нейтрофилов и моноцитов, уменьшение секреции эндотелина-1 и образования ингибитора активатора плазминогена типа 1. иАПФ улучшают функцию эндотелия, что проявляется уменьшением образования на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензина-II и увеличением образования NO. Для иАПФ описан антитромбоцитарный эффект, а также способность к потенцированию эндогенного фибринолиза [25].

Описано также противовоспалительное действие иАПФ в виде способности уменьшать продукцию белков острой фазы (С-реактивного белка и гаптоглобина), что особенно отчетливо наблюдалось у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда [31].

**Антагонисты кальция (АК).** В России данная группа препаратов широко используется для коррекции такого фактора сердечно-сосудистого риска как артериальная гипертензия и применяются

вместе с  $\beta$ -адреноблокаторами и АСК для лечения стабильной стенокардии.

В последнее время описаны механизмы действия дигидропиридиновых производных этой группы, которые позволяют их рассматривать как средства патогенетического воздействия на атерогенез. Действие АК обусловлено потенцированием эффектов оксида азота, уменьшением влияния эндотелина-1 на сосудистую стенку и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток за счёт уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста. Имеются данные, что дигидропиридиновые производные обладают умеренным гиполипидемическим действием, нормализуют липидный спектр крови и, таким образом, обладают ещё одним механизмом улучшения функции эндотелия. В последние годы широко проводятся клинические исследования дигидропиридинов третьего поколения, амлодипина и лацидипина. Показано положительное влияние этих препаратов на ЭФ, нормализацию показателей липидограммы и регресс атеросклеротического процесса [31].

Некоторые АК дигидропиридинового ряда, особенно его липофильные представители, такие как амлодипин, лацидипин и нисолдипин обладают антиоксидантными свойствами [19,29,32]. Путем биофизического взаимодействия с липофильным бислоем клеточных мембран АК ингибируют перекисное окисление липидов в клеточных мембранах. Показано, что дисфункция эндотелия связана не с изменением рецепторов или сигнальных путей, а с повреждением NO-системы свободными радикалами кислорода – продуктами перекисного окисления липидов. Коррекции эндотелиальной дисфункции посредством увеличения активности NO способствуют антиоксидантные свойства АК. Доказано влияние дигидропиридиновых АК на увеличение базального высвобождения NO и повышения экспрессии NO-синтазы. Например, нифедипин приводит к увеличению NO за счет антиоксидантных механизмов, ингибирует отложение ацетилированных ЛПНП в эндотелиальной клетке за счет NO-эффекта [10]. При гиперхолестеринемии на фоне терапии нифедипином показано улучшение эндотелиальной функции за счет уменьшения разрушения NO [21].

За счет увеличения продолжительности полураспада NO амлодипин улучшает функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокин-опосредованный апоптоз. Липофильные АК уменьшают экспрессию молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Механизм антиагрегантного действия АК связан со способностью угнетать синтез тромбоксана A2 и стимулировать высвобождение простагландина и NO. Исследованиями последних лет показано

усиление высвобождения брадикинина под воздействием АК [12,13,14]. В исследовании VALUE прием амлодипина лицами, страдающими АГ, сопровождался достоверным снижением частоты ИМ [28].

Таким образом, основные лекарственные средства, используемые в настоящее время для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обладают выраженным положительным влиянием как на эндотелиальную функцию, так и на воспалительные механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования ИБС. В связи с этим,

контроль адекватности и эффективности проводимых профилактических мероприятий должен включать в себя динамическое исследование высокочувствительных маркеров воспаления (острофазовые белки, цитокины) и показателей, характеризующих функцию эндотелия. Перспективным направлением является также разработка и исследование возможности использования новых препаратов, воздействующих на эндотелиальную функцию и молекулярные механизмы воспаления (антицитокиновые препараты) с целью улучшения прогноза и профилактики обострений ИБС.

## Литература

1. Закирова А. Н., Закирова Н. Э., Каримова И. М., Хафизов Н. Х., Рассказова О. В. Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007; — 4: 19—24.
2. Илларионова Т. С., Стуров Н. В., Чельцов В. В. Препараты, применяемые для лечения гипертонической болезни // РМЖ. — Т 15. — № 28. — С. 2124—2130.
3. Карнов Ю. А. Профилактика инсульта — новая область применения статинов // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — № 1. — С. 16—20.
4. Карнов Ю. А., Сорокин Е. В., Фомичева О. А. Воспаление и атеросклероз — состояние проблемы и нерешенные вопросы // Сердце. — 2003. — № 6. — С. 94.
5. Карнов Ю. А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2005. — № 2. — С. 48—53.
6. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 254. — С. 14—18.
7. Лагута П. С. Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11. — № 2. — С. 25—28.
8. Мейрон Д., Фазио С., Линтон М. Современные перспективы применения статинов // Кардиология. — 2006. — № 8. — С. 61—68.
9. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Секция атеросклероза ВНОК. — М., 2009. — С. 231—254.
10. Озова Е. М., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов // Кардиология. — 2007. — Т. 47. — № 8. — С. 52—65.
11. Berkels R., Egink G., Marsen T. A. et al. / Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. Hypertension 2001; Feb; 37 (2):240—5.
12. Berkels R., Taubert D., Bartels H., Breitenbach T., Klaus W., Roesen R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanismus. Pharmacology 2004; 70:39—45.
13. Cominacini L., Pasini A. F., Pastorino A. M, et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. J Hypertens 1999;17:1837—41.
14. Cominacini L., Garbin U., Fratta Pacini A. et al. Lacidipine inhibits the activation of the transcription factor NF-kappaB and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. J Hypertens 1997;15:1633—40.
15. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectine and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens, 2006; 24: 591—6.
16. Dagenais G. R., Pogue J., Fox K. Et al. Angiotensin-convertingenzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet. 2006; 368: Б81—Б88.
17. Dahlof B., Devereux R. B., Kristiansson K. et al. LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study: a randomized trial against atenolol // Lancet. — 2002. — 359. — P 995—1003.
18. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. Circulation 2005; 112: 1198—205.
19. Ding Y, Vaziri N.D. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292: 606—609.
20. Diomedede L., Albani D., Sottocorno M. et al. In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevalonate products // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1327—1332
21. Egink G. et al. J Hypertension 2001 Feb;37(2):240—5.
22. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur Heart J. — 2007. — (28):2375—2414.
23. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 166—81.
24. Garban H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 43: 638—44.

25. *Gibbons G.H.* Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — № 79. — P. 3 — 8., *Luscher T., Wenzel R., Moreau P., Takase H.* Vascular protective effects of SCE inhibitors and calcium antagonists: Theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1995. — № 9. — P. 509—523.
26. *Hornig B.* Effects of AT<sub>1</sub>-receptor blockade on endothelial dysfunction // 2nd Intern. Forum on angiotensin II receptor antagonism. — Monte-Carlo, 2001 — abstr. — P. 18—19.
27. *Hunink M.G., Goldman L., Tosteson A.N. et al.* The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980—1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535—42.
28. *Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al.* VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — 363. — 2022—2031.
29. *Krenek P., Salomone S., Kyselovic J., Wibo M., Morel N., Godfraind T.* Lacidipine Prevents Endothelial Dysfunction in Salt-Loaded Stroke-Prone Hypertensive Rats. *Hypertension* 2001; 37: 1124—1128.
30. *Lithell H., Hansson L., Scoog I. et al.* SCOPE study group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind interventional trial // *J. Hypertension.* — 2003. — 21. — 875—886.
31. *Luscher T., Wenzel R., Moreau P., Takase H.* Vascular protective effects of SCE inhibitors and calcium antagonists: Theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1995. — № 9. — P. 509—523.
32. *Mason R. P., Mak I. T., Trumbore M. W., Mason P. E.* Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. *Am J Cardiol*, 1999; 84:16L—22.
33. *McConnel H.* Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71—86.
34. *Rizos E., Bairaktari E., Kostoula A. et al.* The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertension patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 127—34.
35. *Rosei EA, Rizzoni D.* Metabolic profile of nebivolol, a  $\beta$ -adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drug* 2007; 67: 1097—107.
36. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med.* Published online 31 Mar 2008.
37. *Tsao P.S., Wang B., Buitrago R. et al.* Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997; 6: 934—40

