

УДК [616.13/.14:611.018.74]-008.6-085

Воронков Л. Г., д-р мед. наук, проф., руководитель отделения сердечной недостаточности
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев, Украина

Коррекция дисфункции эндотелия как ключевое звено в кардиоваскулярной и цереброваскулярной фармакотерапии: актуальность новых подходов

Резюме. В статье обсуждаются механизмы, клинические следствия и подходы к лечению эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологией. Рассмотрены данные доказательной медицины, касающиеся терапевтического влияния на ЭД современных фармакологических препаратов. Особое внимание уделено инновационному лекарственному средству – комбинации мельдония (М) с экзогенным гамма-бутиробетаином (ГББ), представлены результаты собственных пилотных испытаний его влияния на вазодилатирующую функцию эндотелия у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска. Обобщены данные выполненных к настоящему времени клинических исследований комбинации М + ГББ при кардиоваскулярных и цереброваскулярных расстройствах.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярная патология, цереброваскулярная патология, мельдоний, гамма-бутиробетаин.

Эндотелий – важнейший структурно-функциональный элемент сердечно-сосудистой системы, выполняющий ключевую роль в регуляции кровоснабжения тканей и контроля гемостаза, а также участвующий в регуляции иммунновоспалительного ответа. Эндотелий выстилает всю внутреннюю поверхность сосудистой трубки – от эндокарда до капиллярной сети. Он представлен примерно одним триллионом клеток – эндотелиоцитов, расположенных в виде монослоя общей массой примерно 1,5 кг. Являясь наиболее крупным эндокринным органом в организме человека, эндотелий вырабатывает значительное количество активных молекул – как вазодилаторного, антитромбогенного действия (оксид азота, простаглицлин, кинины, эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа, адреномедулин, тканевой активатор плазминогена (ТАП) и др.), так и обуславливающих вазоконстрикторные, протромботические и провоспалительные эффекты (эндотелин-1, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), тромбосан А₂, фактор Виллебранда, ингибитор ТАП, тромбопластин, фактор роста фибробластов, молекулы адгезии и др.).

Дисфункция эндотелия, присущая системному атеросклерозу и его клинически значимым локальным проявлениям (ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные расстройства, обструктивная болезнь периферических артерий), а также синдрому сердечной недостаточности, характеризуется сдвигом баланса в сторону выработки вазоконстрикторных, протромбогенных и провоспалительных факторов, результатом чего являются ограничение возможностей регуляции кровотока, возрастание риска внутрисосудистого тромбоза, а также активизация сосудистого воспаления, играющего важную роль в формировании атеросклеротической бляшки [1, 2, 3]. Именно эндотелий явля-

ется главной «мишенью» для патогенного воздействия ведущих факторов кардиоваскулярного риска, таких как курение, дислипидемия, сахарный диабет. Обусловливаемое ими повреждение эндотелия и, соответственно, его дисфункция являются патогенетической основой развития атеросклероза различных локализаций и клинических проявлений последнего в виде стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ), цереброишемических расстройств и мозгового инсульта, перемежающейся хромоты [3, 4, 5].

Независимо от манифестации клинических проявлений атеросклероза (коронарные, периферические либо церебральные сосуды), феномен эндотелиальной дисфункции носит системный характер. Информацию о функциональном состоянии эндотелия можно получить с помощью определения в циркулирующей крови маркеров его активации либо повреждения (например, E-селектин, фактор Виллебранда, эндотелин-1, клетки-предшественники эндотелиоцитов, микрочастицы эндотелиоцитов и др.) [6]. Вместе с тем основными остаются подходы, оценивающие (ультрасонографическим либо плетизмографическим методом) степень дилатации крупной артерии (обычно плечевой) в ответ на введение ацетилхолина или на временное ее пережатие (проба с реактивной гиперемией (РГ); по другой терминологии – проба с поток-зависимой, или эндотелий-зависимой вазодилатацией). Последняя рассматривается в качестве «золотого стандарта» неинвазивной оценки эндотелиальной функции [7].

Между выраженностью дисфункции эндотелия и риском возникновения последующих сердечно-сосудистых осложнений существует прямая зависимость, продемонстрированная при наблюдении как пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [8] и с хронической ИБС [9], так и у лиц пожилого возраста, у которых на момент обследования не было документированной сердечно-сосудистой патологии [10]. Показано, что степень нарушения эндотелиальной функции по данным пробы с РГ прямо коррелирует с риском неблагоприятного исхода при остром ИМ [11], а также со смертностью пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (рисунок 1) [12, 13].

Ключевой молекулой, обеспечивающей регуляцию функции эндотелия, является оксид азота (NO), синтезируемый в эндотелиоцитах из L-аргинина с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) – одной из двух так называемых конститутивных форм NO-синтазы [14]. Синтезируемый посредством eNOS оксид азота, являясь наиболее сильным из естественных вазодилаторов, играет ведущую роль в регуляции сосудистого тонуса, периферического сопротивления, распределения крови в сосудистом русле, препятствует агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к эндотелию, поддерживает гомеостаз сосудистой стенки путем стимуляции ангиогенеза в зонах тканевого повреждения, торможения пролиферации интимы и миграции гладкомышечных клеток [1, 15, 16]. Вышеуказанные физиологические свойства эндотелий-продуцируемого NO позволяют расценивать последний как своего рода «сторожевую» молекулу, выработка которой в адекватных концентрациях обеспечивает адаптацию сердечно-сосудистой системы к внешним стимулам, в том числе патогенного характера.

Продукция NO эндотелием снижается пропорционально возрасту, а также при табакокурении, дислипидемии, ожирении, сахарном диабете, сердечной недостаточности, что связано с воздействием ряда разнородных механизмов, вовлеченных в патогенез вышеуказанных патологических состояний [3, 4, 17].

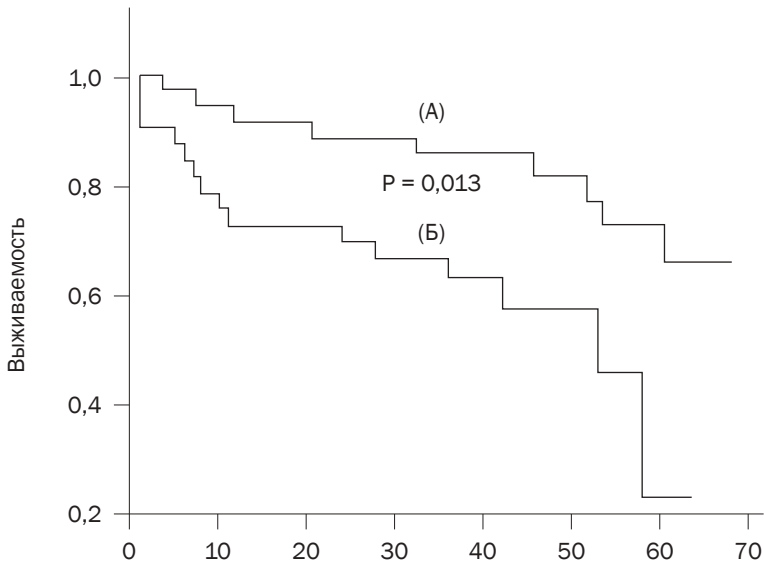


Рисунок 1
Эндотелий-зависимая вазодилатация и 5-летняя выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью [13]. А – эндотелий-зависимая вазодилатация > 6,2 %. Б – эндотелий-зависимая вазодилатация < 6,2 %

В свете изложенного логично предполагать, что у вышеозначенных категорий пациентов, характеризующихся нарушенной эндотелиальной функцией, нормализация или, по крайней мере, частичное восстановление последней должно способствовать улучшению их клинического состояния и благоприятным образом сказываться на клиническом течении заболевания. Принимая во внимание ключевую роль оксида азота в поддержании эндотелиальной функции, с патофизиологических позиций наиболее привлекательным выглядит терапевтический подход, состоящий в увеличении биодоступности NO в сосудистой стенке посредством стимулирования его выработки эндотелиоцитами.

Наиболее физиологичным подходом к улучшению эндотелиальной функции является стимуляция выработки оксида азота с помощью физических нагрузок [18, 19]. Благоприятное влияние регулярных физических тренировок как на эндотелиальную функцию, так и на некоторые показатели клинического прогноза пациентов кардиоваскулярного профиля является доказанным [20, 21]. Вместе с тем по причинам различного характера рутинная реализация такой стратегии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска малоосуществима даже в странах с хорошо развитой медициной. Вне поля нашего рассмотрения оставим также некоторые пищевые добавки и пищевые продукты (резвератрол, черный шоколад, витамины E, C и др.), оказывающие, по данным отдельных исследований, умеренное стимулирующее воздействие на функцию эндотелия, по причине отсутствия достоверных данных об их клинической эффективности у пациентов с документированной сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией. Сфокусируем наше внима-

ние на хорошо изученных фармакотерапевтических средствах с доказанным влиянием на клиническое течение основных сердечно-сосудистых заболеваний и потому рекомендованных для стандартного применения в соответствующих схемах их медикаментозного лечения.

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) достоверно улучшают клинический прогноз пациентов с острыми и хроническими формами ИБС [22, 23], с АГ, в том числе и перенесших мозговой инсульт [24, 25], а также у больных с ХСН [26], гипертензивной и диабетической нефропатией [27, 28]. Наряду с угнетением образования ангиотензина II, в качестве параллельного ключевого механизма их терапевтического действия рассматривается их брадикинин – потенцирующий эффект, опосредующий, в том числе, и стимуляцию продукции сосудистого NO через активирование eNOS [29]. Вместе с тем имеющиеся данные свидетельствуют о том, что даже у пациентов, получающих, в соответствии с действующими рекомендациями, максимальную дозу ИАПФ, эндотелиальная функция остается существенно более низкой, чем у лиц сопоставимого возраста без документированной сердечно-сосудистой патологии, нарастая пропорционально клинической тяжести пациента (рисунок 2).

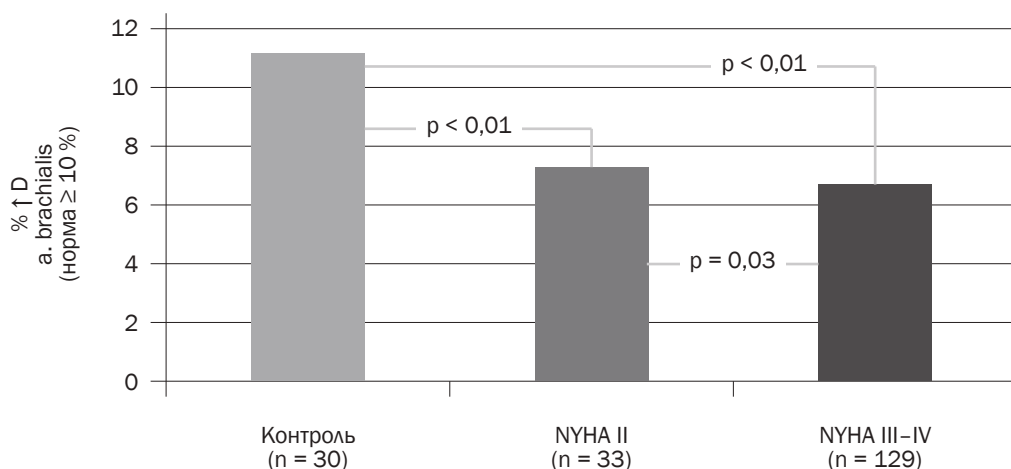


Рисунок 2

Поток-зависимый вазодилаторный ответ плечевой артерии по данным пробы с РФ у пациентов с ХСН, получающих максимальную переносимую дозу ИАПФ, и у лиц группы контроля сопоставимого возраста [30]

Примечание. ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация (норма > 10 %); ХСН – хроническая сердечная недостаточность; норма ПЗВД; NYHA – функциональный класс пациента по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Опыт использования сартанов, также потенциально благоприятно влияющих на эндотелиальную функцию [31], в качестве альтернативы ИАПФ не показал их преимущества во влиянии на клинические исходы пациентов с АГ, постинфарктной дисфункцией левого желудочка и с ХСН [32, 33, 34].

Что касается бета-адреноблокаторов, то в то время как традиционные представители данного класса препаратов не оказывают значимого влия-

ния на эндотелиальную функцию, бета-блокаторы так называемого третьего поколения – небиволол и карведилол – улучшают эндотелий-зависимый вазодилаторный ответ [35, 36]. Данное их преимущество рассматривается как потенциальная предпосылка для лучшего, в сравнении с «классическими» бета-блокаторами, их влияния на кардиоваскулярные исходы у пациентов с АГ, в особенности сочетающейся с диабетом, а также с ХСН. Вместе с тем в специально спланированном исследовании небиволол не оказал статистически достоверного влияния на смертность пациентов с ХСН пожилого возраста [37]. В отличие от небиволола карведилол улучшает прогноз выживаемости пациентов с ХСН [38], при этом его способность улучшать функцию эндотелия связывают не столько с его возможным влиянием на синтез оксида азота, сколько, в первую очередь, с выраженным антиоксидантным эффектом [39]. При этом следует отметить, что даже комбинирование карведилола с клинически оптимальной дозой ИАПФ не приводит к нормализации эндотелиальной функции, хотя и достоверно ее улучшает [36].

Улучшение эндотелиальной функции, наблюдающееся на фоне приема статинов, относят к числу их плеiotропных эффектов (т. е. дополнительных по отношению к их основному, гипохлипидемическому, действию) [40]. Есть данные, что в основе улучшения эндотелиальной функции под влиянием статинов лежит их способность стимулировать активность eNOS [41]. Вместе с тем вклад данного эффекта в улучшение клинического прогноза пациентов с клинически манифестированным атеросклерозом разных локализаций под влиянием статинов остается неясным, в отличие от их гипохлипидемического действия.

Представленные данные в своей совокупности свидетельствуют о том, что важная клиническая задача, состоящая в максимально возможном nivelировании дисфункции эндотелия у пациентов с сосудистой патологией, пока далека от своего разрешения, что предполагает актуальность разработки соответствующих новых фармакотерапевтических подходов.

Новые возможности корригирования нарушенной эндотелиальной функции в клинике появились после обнародования результатов исследований, в которых была продемонстрирована способность ранее известного сердечно-сосудистого средства мельдония улучшать эндотелий-опосредуемый вазодилаторный ответ у пациентов с ИБС и ХСН [42, 43]. Ранее в экспериментальных исследованиях было установлено, что в основе данного эффекта лежит возрастание активности eNOS, обусловленное стимуляцией мускариновых (ацетилхолиновых) рецепторов эндотелиоцитов сложными эфирами гамма-бутиробетаина (ГББ), образующимися при эстерификации последнего [44]. Предпосылкой для реализации такого эффекта является возрастание тканевой концентрации ГББ вследствие блокирования мельдонием синтеза карнитина, в процессе которого ГББ выступает как исходный субстрат [45]. Напомним, что блокирование синтеза карнитина лежит в основе классического механизма терапевтического действия мельдония, который состоит в оптимизации путей образования и транспортирования энергии в ишемизированном миокарде [46]. Важно отметить, что в отличие от вышеупомянутого «классического» механизма, который реализуется постепенно в процессе регулярного приема мельдония, ГББ-зависимый эффект стимуляции синтеза эндотелием NO возникает быстро, т. е. практически сразу после начала введения препарата [45].

Потенциальная клиническая ценность описанного выше быстрого пути стимулирования eNOS обусловила создание инновационной лекарственной формы, направленной на усиление данного механизма, в виде комбинации мельдония с экзогенным ГББ (Капикор) [47].

Нами выполнено два пилотных исследования фармакодинамики Капикора, посвященных оценке его влияния на вазодилатирующую функцию эндотелия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. В первое из них вошли 10 пациентов с сочетанием ИБС и АГ (7 – с перенесенным ИМ, 5 – с сопутствующим сахарным диабетом II типа), получавшие однотипное поддерживающее стандартное лечение (ИАПФ + бета-блокатор + статин + ацетилсалициловая кислота). Несмотря на регулярное соблюдение вышеуказанной схемы лечения, исходный показатель поток-зависимой вазодилатации по данным пробы с РГ у них был снижен, колеблясь от -2,5 % (парадоксальное сужение артерии в ответ на возобновление кровотока как наиболее неблагоприятно прогностически неблагоприятный тип ответа) до 8,8 % (норма > 10 %). Повторный тест с РГ после 2 недель приема Капикора в дозе 2 капсулы (мельдоний 360 мг + ГББ 120 мг) каждые 8 часов продемонстрировал возрастание ПЗВД во всех случаях, в том числе ее полную нормализацию (> 10 %) у 7 пациентов. У двух пациентов, упомянутых выше, с исходным крайне неблагоприятным парадоксальным ответом наблюдали ее трансформацию в адекватную (рисунок 3) [48].

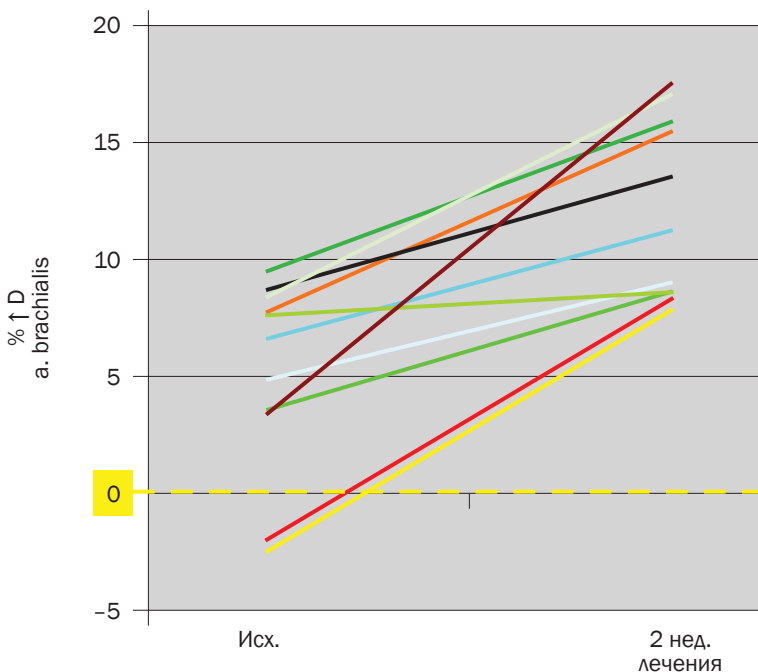


Рисунок 3
Индивидуальная динамика эндотелий-зависимого вазодилататорного ответа по данным пробы с реактивной гиперемией на фоне приема Капикора у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [48]

Во втором пилотном исследовании, куда вошло 10 пациентов сходного профиля с аналогичным очень высоким уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений и существенно сниженной вазодилатирующей функцией эндотелия (ПЗВД < 8 %), оценивали выраженность и длительность действия разовой (2 капсулы) дозы Капикора на ПЗВД. Уже через 1 час после приема препарата у 9 из 10 испытуемых наблюдали существенное возрастание ПЗВД (в среднем по группе – на 79,7 % относительно исходного уровня, $p < 0,001$). Через 3 часа оно сохранилось у 7 пациентов, составив в среднем 40,1 % от исходной величины; через 8 часов влияния препарата на ПЗВД не фиксировали. Полную нормализацию ПЗВД (прирост диаметра артерии > 10 % от исходного уровня) через 1 час после приема препарата наблюдали у 6 пациентов, причем у 3 из них она сохранялась в течение последующих 3 часов (рисунок 4) [48].

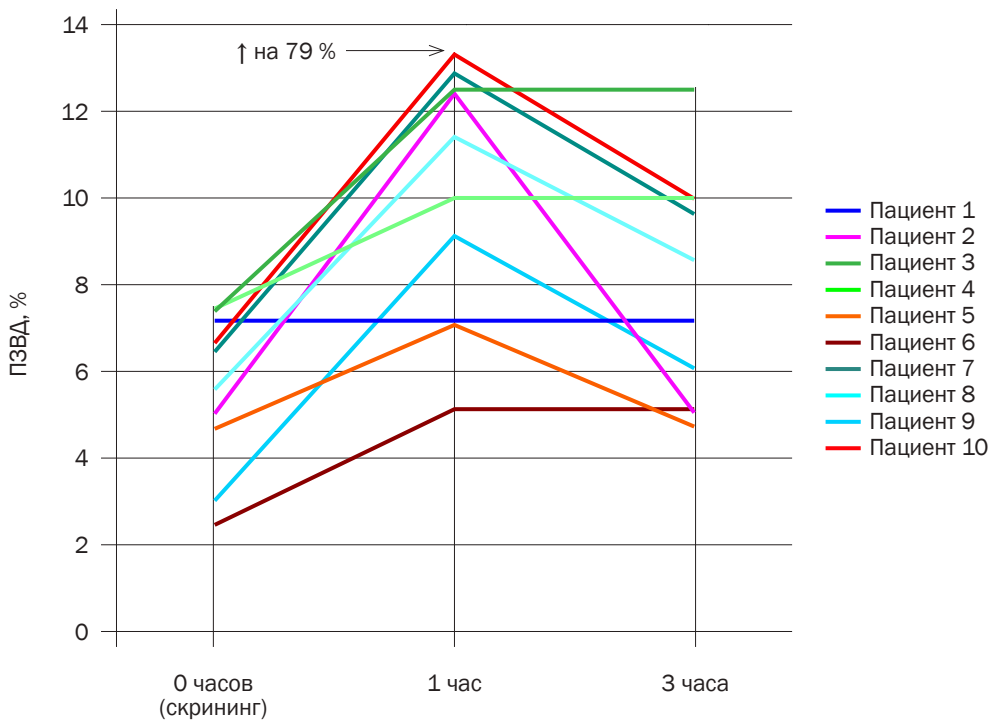


Рисунок 4

Динамика эндотелий-зависимого вазодилататорного ответа по данным пробы с реактивной гиперемией после приема разовой дозы Капикора (2 таблетки) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [48]

В последние годы был выполнен ряд исследований в области кардиологии и неврологии, посвященных оценке клинической эффективности комбинации мельдония с экзогенным ГББ, охвативших в общей сложности более 400 пациентов (таблица 1).

Таблица 1. Резюме законченных клинических исследований Капикора в области кардиологии и неврологии

Авторы, источник	Заболевания	Лечение		Длительность наблюдения	Основные результаты
		Основная группа	Группа сравнения		
Катеренчук И. П. и соавт. [49]	ИБС: стенокардия II–III класса в сочетании с АГ II стадии	Стандартная терапия + Капикор 2 капсулы дважды в день (n = 30)	Стандартная терапия (n = 30)	4 недели	↑ количества приступов стенокардии; ↑ ЭЗВД; ↑ числа пациентов с контролем АД; ↓ суммы баллов по шкалам депрессии/тревожности
Корж А. Н. и соавт. [50]	ИБС: стенокардия II–III класса	1. Стандартная терапия + Капикор 1 капсула дважды в день (n = 20). 2. Стандартная терапия + Капикор 2 капсулы дважды в день (n = 20)	1. Стандартная терапия (n = 20). 2. Стандартная терапия + мельдоний 500 мг дважды в сутки (n = 20)	6 недель	↑ продолжительности физической нагрузки в группе Капикора и 2 капсулы дважды в сутки в группе мельдония; ↑ ЭЗВД в группах Капикора и в группе мельдония (наибольшее в группе Капикора 2 капсулы дважды в сутки)
Родионова В. В. и соавт. [51]	ИБС: стенокардия II–III класса	Стандартная терапия + Капикор 10 мл в/в 1 раз/сутки (n = 57)	Стандартная терапия + мельдоний 10 мл в/в 1 раз в сутки (n = 57)	2 недели	↑ мощности и продолжительности нагрузки в группе Капикора; ↑ количества таблеток нитроглицерина. Эффективность: Капикор – 91 %, мельдоний – 72 %
Соломенчук Т. М. и соавт. [52]	ИБС: нестабильная стенокардия	Стандартная терапия + Капикор 2 капсулы дважды в день (n = 33)	Стандартная терапия + мельдоний 500 мг дважды в сутки (n = 32)	2 недели	В сравнении с мельдонием ↓ частоты рецидивов ангинозных приступов; ↓ сроков и стационарного лечения на 2 суток; ↑ уровня эндотелина-1 в плазме; ↑ уровня eNOS в плазме
Приходько В. Ю. и соавт. [53]	АГ в сочетании с ДЭП	Стандартная терапия (антигипертензивные препараты, статины, аспирин) + Капикор 2 капсулы дважды в сутки (n = 45)	–	2 недели	↑ общего церебрального кровотока; ↑ ЭЗВД; улучшение качества жизни; ↑ суммы баллов по шкале депрессии; ↓ суммы баллов по шкале вегетативной дисфункции (опросник Вейна)
Кузнецова С. М. и соавт. [54]	ДЭП I–II стадии	Капикор 2 капсулы дважды в сутки (n = 25)	Мельдоний 500 мг дважды в сутки (n = 20)	30 дней	– сопоставимое улучшение показателей краткосрочной и долговременной памяти и параметров внимания в обеих группах; – более выраженное влияние Капикора на скоростные показатели кровотока и периферическое сопротивление в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов; – более выраженное влияние Капикора на функцию эндотелия по данным кожной пробы РГ; – благоприятное влияние обеих препаратов на показатели биохимической активности мозга, более выраженное у Капикора
Мищенко Т. С. и соавт. [55]	ДЭП II стадии на фоне АГ и сахарного диабета II типа	Капикор 2 капсулы дважды в сутки (n = 30)	Мельдоний 500 мг дважды в сутки (n = 30)	4 недели	– сопоставимая динамика выраженности климических проявлений (шкала CGI-1) и ведущих неврологических синдромов в обеих группах; – более выраженное улучшение когнитивных функций по шкале MMSE в группе Капикора; – улучшение параметров церебральной гемодинамики в группе Капикора. ↑ содержания eNOS в плазме на 24 % в группе Капикора; ↓ концентрации эндотелина-1 в плазме на 50 % в группе Капикора

Примечание. ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ЭЗВД – дисциркуляторная энцефалопатия; АД – артериальное давление.

Как видно из представленной таблицы, к настоящему времени Капикор успел продемонстрировать свои преимущества у пациентов с клинически значимой, в том числе сочетанной, коронарной и цереброваскулярной патологией, относимых, в соответствии с современными представлениями, к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты показывают, что дополнение данным препаратом современных стандартных схем лечения таких пациентов позволяет получить быстрые и достаточно ощутимые терапевтические эффекты в отношении клинических проявлений соответствующих патологических состояний. Тот факт, что вышеупомянутому клиническому эффекту Капикора, как правило, сопутствует отчетливое улучшение гемодинамических и лабораторных параметров, отражающих состояние эндотелиальной функции (поток-зависимый вазодилататорный ответ, динамика содержания циркулирующих эндотелина-1, eNOS), заставляет задуматься о наличии у данного средства прогноз-модулирующего потенциала, который, возможно, со временем будет реализован как в клинической, так и превентивной сосудистой медицине. Накопление опыта применения Капикора клиницистами-практиками и планирование новых научных исследований, направленных, в том числе, на оценку его прогноз-модифицирующих возможностей у кардиологических и неврологических пациентов, – две параллельные задачи, на успешное решение которых хотелось бы надеяться в обозримом будущем.

Voronkov L. G., Doctor of Medical Science, Professor, Head of Heart Failure Department National Scientific Center “M. D. Strazhesko Institute of Cardiology” MAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Treatment of endothelial dysfunction as a key link in a cardiovascular and cerebrovascular pharmacotherapy: the urgency of new approaches

SUMMARY. In the article the mechanisms, clinical consequences and current approaches to the treatment of endothelial dysfunction (ED) in cardiovascular (CV) and cerebrovascular (cerV) diseases are discussed. Current evidence-based data concerning the efficacy of contemporary pharmacological drugs are analyzed with special reference to new formulation – meldonium and exogenous gamma-butyrobetaine combination (M–GBB). The original data about M–GBB efficacy in the treatment of ED in very-high risk CV patients are presented. Current results of M–GBB clinical trials in CV and CerV patients are summarized.

KEYWORDS: endothelial dysfunction, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, meldonium, gamma-butyrobetaine.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Vane J. R. Regulatory function of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggård, R. M. Botting // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 323 (1). – P. 27–36. DOI: 10.1056/NEJM199007053230106.
2. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция : [сборник / под ред. Н. Н. Петрищевой]. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский гос. мед. университет им. акад. И. П. Павлова, 2003. – 181 с.
3. Onder R. M. The Endotelium / R. M. Onder, B. Barutcuoglu. – Milano, 2006. – 149 p.
4. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease / G. G. Camici, G. Savarese, A. Akhmedov, T. F. Lüscher // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36 (48). – P. 3392–3403.

5. Lerman A. Endothelial function: cardiac events / A. Lerman, A. M. Zeiher // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 363–368. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
6. Березин А. Е. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с кардиометаболическим риском / А. Е. Березин // *Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний* / А. Е. Березин. – Саарбрюккен : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2015. – Часть 3. – 307 с.
7. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini, [et al.] // *The European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2011. – Vol. 18. – P. 775–789. DOI: 10.1177/1741826711398179.
8. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women / R. Rossi, A. Nuzzo, G. Origliani, M. G. Modena // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51 (10). – P. 997–1002. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.044.
9. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutierrez, A. J. Flammer, L. O. Lerman, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34 (41). – P. 3175–3181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351.
10. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. Yeboah, A. R. Folsom, G. L. Burke, [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 502–509. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864801.
11. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Я. М. Лутай [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – № 1 (72). – С. 131–136.
12. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure / J. R. de Berrazueta, A. Guera-Ruiz, M. T. Garsia-Unzueta, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 477–483. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq036.
13. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardi transplantation, or death / D. Fisher, S. Rossa, U. Landmesser, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26 (1). – P. 65–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi001.
14. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene / K. Miyahara, T. Kawamoto, K. Sase, [et al.] // *European Journal of Biochemistry*. – 1994. – Vol. 223 (3). – P. 719–726.
15. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor / J. Dulak, A. Jozkowicz, A. Dembinska-Kiec, [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20 (3). – P. 659–666.
16. Coocce J. P. Nitric oxide and angiogenesis / J. P. Coocce, D. W. Losordo // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2133–2135. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014928.45119.73.
17. A contemporary view on endothelial function in heart failure / E. Shantsila, B. J. Wrigley, A. D. Blann, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14 (8). – P. 873–881. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs066.
18. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise / W. Shen, X. Zhang, G. Zhao, [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc*. – 1995. – Vol. 27 (8). – P. 1125–1134.
19. Walther C. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans / C. Walther, S. Gielen, R. Hambrecht // *Exercise and Sport Sciences Reviews*. – 2004. – Vol. 32 (4). – P. 129–134.
20. Nigam A. The place of exercise in the patient with chronic stable angina / A. Nigam, J. C. Tardif // *Heart and Metabolism*. – 2008. – Vol. 38. – P. 34–37.
21. Exercise-based rehabilitation for heart failure / R. S. Taylor, V. A. Sagar, E. J. Davies, [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Iss. 4. – Mode to access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003331.pub4/pdf>. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4.
22. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials / ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97 (22). – P. 2202–2212.
23. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G. R. Dagenais, J. Pogue, K. Fox, [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368 (9535). – P. 581–588. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69201-5.
24. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients / L. C. van Vark, M. Bertrand,

- K. M. Akkerhuis, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2002. – Vol. 33 (16). – P. 2088–2097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs075.
25. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / Progress Collaborative Group // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358 (9287). – P. 1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
26. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients / M. D. Flather, S. Yusuf, L. Kober, [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355 (9215). – P. 1575–1581.
27. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis / L. Y. Agodoa, L. Appel, G. L. Bakris, [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285 (21). – P. 2719–2728.
28. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 253–259.
29. Opie L. H. *Drugs for the Heart* / L. H. Opie, B. Gersh. – [7th edition]. – Philadelphia : Elsevier Publ., 2009. – P. 112–159.
30. Воронков Л. Г. Магистральный периферический кровоток и эндотелий-зависимая вазодилатация у больных с хронической сердечной недостаточностью, связь с показателями гемодинамики и клинико-функциональным статусом / Л. Г. Воронков, И. А. Шкурат // *Кровообіг та гемостаз*. – 2003. – № 1. – С. 93–97.
31. Bauersachs J. Endothelial dysfunction in heart failure / J. Bauersachs, J. D. Widder // *Pharmacol Rep*. – 2008. – Vol. 60 (1). – P. 119–126.
32. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality an major cardiovascular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis / J. J. Braugst, L. van Vark, M. Akkerhuis, [et al.] // *Internation J. Cardiol*. – 2015. – Vol. 181. – P. 425–429. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.179.
33. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer, J. J. McMurray, E. J. Velazquez, [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2003. – Vol. 349 (20). – P. 1893–1906. DOI: 10.1056/NEJMoa032292.
34. Meta-analysis: angiotensin AT receptor blockers in chronic heart failure and high risk acute myocardial infarction / V. Lee, D. Rhew, M. Dylan, [et al.] // *Ann. Intern. Med*. – 2004. – Vol. 141 (9). – P. 693–704.
35. Ignaro L. J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker / L. J. Ignaro // *Blood Pressure*. – 2004. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 2–16.
36. Воронков Л. Г. Зміни магистрального периферичного кровотоку та потік-залежної вазодилаторної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Л. Г. Воронков, І. А. Шкурат, Є. М. Бесара // *Укр. кард. журнал*. – 2006. – № 1. – С. 48–51.
37. Randomized trial to determine the effects of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather, M. C. Shibata, A. J. Coats, [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2005. – Vol. 26 (3). – P. 215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
38. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A. J. S Coats, M. B. Fowler, [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 344. – P. 1651–1658.
39. Feuerstein G. Z. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure / G. Z. Feuerstein, G. Poste, R. R. Ruffolo // *Drugs Today*. – 1995. – Vol. 31, suppl. F. – P. 1–23.
40. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins / J. Davignon // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. III-39–III-41. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
41. Endres M. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms / M. Endres, U. Laufs // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2708–2711. DOI: 10.1161/01.STR.0000143319.73503.38.
42. Воронков Л. Г. Влияние миддроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование / Л. Г. Воронков, И. А. Шкурат, Е. А. Луцак // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2008. – № 2. – С. 38–40.
43. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / А. В. Шабалин, Ю. И. Рагино, С. А. Любимцева [и др.] // *Рациональная фармакотерапия*. – 2006. – № 3. – С. 32–36.
44. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer,

[et al.] // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 268. – P. 1876–1887.

45. Hypothetical gamma-butyrobetaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action / I. Kalvinsh, A. Gutcaits, L. Bagdoniene, [et al.] // Medical Hypotheses and Research. – 2006. – Vol. 3. – No. 3. – P. 803–812.

46. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // Trends Cardiovasc. Med. – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 275–279.

47. Сьякте Н. И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н. И. Сьякте, М. Я. Дзинтаре, И. Я. Калвинш // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 1–7.

48. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини / Л. Г. Воронков, І. Д. Мазур, М. Р. Ільницька, Л. С. Вайда // Кровообіг та гемостаз. – 2015. – № 1–2. – С. 5–6.

49. Катеренчук І. П. Фармакотерапевтичні можливості одночасної корекції метаболізму міокарда й ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією / І. П. Катеренчук // Кардіологія: от науки к практике. – 2015. – № 2 (15). – С. 27–36.

50. Корж А. Н. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных с хронической ишемической болезнью сердца / А. Н. Корж, В. С. Краснокутский, Н. Н. Васьюк // Серце і судини. – 2015. – № 2. – С. 50–55.

51. Родіонова В. В. Ефективність застосування препарату Капікор в комплексному лікуванні хронічної ішемічної хвороби серця: / В. В. Родіонова, Є. Н. Коваленко, Є. С. Хмель // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування : науково-практична конференція з міжнародною участю, 12–13 листопада 2015 р. : тези доповідей. – К., 2015. – С. 25–26.

52. Оптимізація лікування хворих на прогресуючу стенокардію: можливості метаболічної терапії / Т. М. Соломенчук, Н. А. Слаба, Г. В. Чнгрян [та ін.] // Кардіологія: от науки к практике. – 2016. – № 3 (22). – С. 89–104.

53. Новые возможности в патогенетической терапии пациентов с хронической ишемической болезнью головного мозга и сердца / В. Ю. Приходько, Д. О. Кашковський, Е. А. Кононенко, В. М. Приходько // Семейная медицина. – 2015. – № 6 (62). – С. 47–50.

54. Кузнецова С. М. Стратегия коррекции эндотелиальной дисфункции у больных дисциркуляторной энцефалопатией / С. М. Кузнецова // Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 80–88.

55. Мищенко Т. С. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Т. С. Мищенко, И. В. Здесенко, В. Н. Мищенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 5 (75). – С. 37–46.

REFERENCES

1. Vane J. R., Anggård E. E., Botting R. M. (1999) Regulatory function of the vascular endothelium. *The New England Journal of Medicine*, vol. 323 (1), pp. 27–36. DOI: 10.1056/NEJM199007053230106
2. Petrishcheva N. N. (2003) *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya* [Dysfunction of the Endothelium. Causes, Mechanisms, and Pharmacological Correction]. St. Petersburg, 181 p. (in Russ.)
3. Onder R. M., Barutcuoglu B. (2006) *The Endothelium*. Milano, 149 p.
4. Camici G. G., Savarese G., Akhmedov A., Lüscher T. F. (2015) Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *European Heart Journal*, vol. 36 (48), pp. 3392–3403.
5. Lerman A., Zeiher A. M. (2005) Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, vol. 111, pp. 363–368. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14
6. Berezin A. E. (2015) Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie biomarkerov v stratifikatsii patsientov s kardiometabolicheskim riskom [Diagnostic and prognostic value of biological markers in stratification of patients with cardiometabolic risk]. *Biologicheskije markery kardiovaskulyarnykh zabolevanij* [Biological markers of cardiovascular diseases]. Part 3. Moscow, Lambert Academic Publishing GmbH, 307 p. (in Russ.)
7. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A., Blann A., Boulanger C. M., Cockcroft J., Cosentino F., Deanfield J., Gallino A., Ikonomidis I., Kremastinos D., Landmesser U., Protogerou A., Stefanadis C., Tousoulis D., Vassalli G., Vink H., Werner N., Wilkinson I., Vlachopoulos C. (2011) Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *The European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, vol. 18, pp. 775–789. DOI: 10.1177/17418267111398179

8. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M. G. (2008) Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51 (10), pp. 997–1002. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.044
9. Gutierrez E., Flammer A. J., Lerman L. O., Elízaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. (2013) Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European Heart Journal*, vol. 34 (41), pp. 3175–3181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351
10. Yeboah J., Folsom A. R., Burke G. L., Johnson C., Polak J. F., Post W., Lima J. A., Crouse J. R., Herrington D. M. (2009) Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, vol. 120, pp. 502–509. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864801
11. Parkhomenko A. N., Irkin O. I., Lutai Ya. M., Stepura A. A., Kushnir S. P., Belyi D. A. (2016) Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s ostrym infarktomyokarda: svyaz s techeniem zabolevaniya [Endothelium dysfunction in patients with acute myocardial infarction: correlation with disease course]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, vol. 72, no. 1, pp. 131–136. (in Russ.)
12. de Berrazueta J. R., Guera-Ruiz A., Garsia-Unzueta M. T., Toca G. M., Laso R. S., de Adana M. S., Martín M. A., Cobo M., Llorca J. (2010) Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Journal of Heart Failure*, vol. 12 (5), pp. 477–483. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq036
13. Fisher D., Rossa S., Landmesser U., Spiekermann S., Engberding N., Hornig B., Drexler H. (2005) Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardiortransplantation, or death. *European Heart Journal*, vol. 26 (1), pp. 65–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi001
14. Miyahara K., Kawamoto T., Sase K., Yui Y., Toda K., Yang L. X., Hattori R., Aoyama T., Yamamoto Y., Doi Y. (1994) Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene. *European Journal of Biochemistry*, vol. 223 (3), pp. 719–726.
15. Dulak J., Jozkowicz A., Dembinska-Kiec A., Guevara I., Zdzienicka A., Zmudzinska-Grochot D., Florek I., Wójtowicz A., Szuba A., Cooke J. P. (2000) Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 20 (3), pp. 659–666.
16. Cooce J. P., Losordo D. W. (2002) Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation*, vol. 105, pp. 2133–2135. DOI: 10.1161/01.CIR.0000014928.45119.73
17. Shantsila E., Wrigley B. J., Blann A. D., Gill P. S., Lip G. Y. (2012) A contemporary view on endothelial function in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, vol. 14 (8), pp. 873–881. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs066
18. Shen W., Zhang X., Zhao G., Wolin M. S., Sessa W., Hintze T. H. (1995) Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 27 (8), pp. 1125–1134.
19. Walther C., Gielen S., Hambrecht R. (2004) The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, vol. 32 (4), pp. 129–134.
20. Nigam A., Tardif J. C. (2008) The place of exercise in the patient with chronic stable angina. *Heart and Metabolism*, vol. 38, pp. 34–37.
21. Taylor R. S., Sagar V. A., Davies E. J., Briscoe S., Coats A. J. S., Dalal H., Lough F., Rees K., Singh S. (2014) Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, iss. 4. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003331.pub4/pdf>. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4. (accessed 22.05.2017)
22. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group (1998) ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials. *Circulation*, vol. 97 (22), pp. 2202–2212.
23. Dagenais G. R., Pogue J., Fox K., Simoons M. L., Yusuf S. (2006) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*, vol. 368 (9535), pp. 581–588. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69201-5
24. van Vark L. C., Bertrand M., Akkerhuis K. M., Bruggts J. J., Fox K., Mourad J. J., Boersma E. (2012) Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients. *European Heart Journal*, vol. 33 (16), pp. 2088–2097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs075

-
25. Progress Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, vol. 358 (9287), pp. 1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
26. Flather M. D., Yusuf S., Kober L., Pfeffer M., Hall A., Murray G., Torp-Pedersen C., Ball S., Pogue J., Moyé L., Braunwald E. (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*, vol. 355 (9215), pp. 1575–1581.
27. Agodoa L. Y., Appel L., Bakris G. L., Appel L., Bakris G. L., Beck G., Bourgoignie J., Briggs J. P., Charleston J., Cheek D., Cleveland W., Douglas J. G., Douglas M., Dowie D., Faulkner M., Gabriel A., Gassman J., Greene T., Hall Y., Hebert L., Hiremath L., Jamerson K., Johnson C. J., Koppole J., Kusek J., Lash J., Lea J., Lewis J. B., Lipkowitz M., Massry S., Middleton J., Miller E. R. 3rd, Norris K., O'Connor D., Ojo A., Phillips R. A., Pogue V., Rahman M., Randall O. S., Rostand S., Schulman G., Smith W., Thornley-Brown D., Tisher C. C., Toto R. D., Wright J. T., Xu S.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group (2001) Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA*, vol. 285 (21), pp. 2719–2728.
28. MICRO-HOPE Study (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, vol. 355, pp. 253–259.
29. Opie L. H., Gersh B. (2009) *Drugs for the Heart*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Publ., pp. 112–159.
30. Voronkov L. G., Shkurat I. A. (2003) Magistralnyy perifericheskiy krovotok i endotelnyy-zavisimaya vazodilatatsiya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, svyaz s pokazatelyami gemodinamiki i kliniko-funksionalnym statusom [Peripheral blood flow and endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure, connection with hemodynamics and clinical-functional status]. *Krovoobih ta hemostaz*, vol. 1, pp. 93–97. (in Russ.)
31. Bauersachs J., Widder J. D. (2008) Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol Rep.*, vol. 60 (1), pp. 119–126.
32. Braugst J. J., van Vark L., Akkerhuis M., Bertrand M., Fox K., Mourad J. J., Boersma E. (2015) Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality an major cardiovascular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis. *Internation J. Cardiol.*, vol. 181, pp. 425–429. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.179
33. Pfetter M. A., McMurray J. J., Velazquez E. J., Rouleau J. L., Køber L., Maggioni A. P., Solomon S. D., Swedberg K., Van de Werf F., White H., Leimberger J. D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M. A., Califf R. M.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.*, vol. 349 (20), pp. 1893–1906. DOI: 10.1056/NEJMoa032292
34. Lee V., Rhew D., Dylan M., Badamgarav E., Braunstein G. D., Weingarten S. R. (2004) Meta-analysis: angiotensin AT receptor blockers in chronic heart failure and high risk acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.*, vol. 141 (9), pp. 693–704.
35. Ignaro L. J. (2004) Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker. *Blood Pressure*, vol. 13, suppl. 1, pp. 2–16.
36. Voronkov L. H., Shkurat I. A., Besaha E. M. (2006) Zminy mahistralnoho peryferychnoho krovotoku ta potik-zaleznoi vazodylatatornoi vidpovidi pid vplyvom karvedilolu u khvorykh z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu [The changes of peripheral arterial blood flow and endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure under treatment with carvedilol]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, vol. 1, pp. 48–51. (in Ukr.)
37. Flather M. D., Shibata M. C., Coats A. J., Van Veldhuisen D. J., Parkhomenko A., Borbola J., Cohen-Solal A., Dumitrascu D., Ferrari R., Lechat P., Soler-Soler J., Tavazzi L., Spinarova L., Toman J., Böhm M., Anker S. D., Thompson S. G., Poole-Wilson P. A.; SENIORS Investigators (2005) Randomized trial to determine the effects of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, vol. 26 (3), pp. 215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
38. Packer M., Coats A. J., Fowler M. B., Katus H. A., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J. L., Tendera M., Castaigne A., Roecker E. B., Schultz M. K., DeMets D. L.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, pp. 1651–1658.
39. Feuerstein G. Z., Poste G., Ruffolo R. R. (1995) Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure. *Drugs Today*, vol. 31, suppl. F, pp. 1–23.
40. Davignon J. (2004) Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, vol. 109, pp. III-39–III-41. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a

41. Endres M., Laufs U. (2004) Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*, vol. 35, pp. 2708–2711. DOI: 10.1161/01.STR.0000143319.73503.38
42. Voronkov L. G., Shkurat I. A., Lutsak E. A. (2008) Vliyanie mildronata na endoteliiy-zavisimuyu vazodilatatsiyu u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: dvoynoe slepoe perekrestnoe issledovanie [Mildronate effect on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: double blind crossover study]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, vol. 4, no. 2, pp. 38–40. (in Russ.)
43. Shabalin A. V., Ragino Yu. I., Lyubimtseva S. A., Polonskaya Ya. V., Ivanova M. V. (2006) Vliyanie tsitoproteksii na oksislitelnye protsessy i endotelialnuyu funktsiyu u pozhilykh patsientov s ishemicheskoy boleznью serdtsa [Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with coronary heart disease]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya*, vol. 3, pp. 32–36. (in Russ.)
44. Spaniol M., Brooks H., Auer L., Zimmermann A., Solioz M., Stieger B., Krähenbühl S. (2001) Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. *Eur. J. Biochem.*, vol. 268, pp. 1876–1887.
45. Kalvinsh I., Gutcaits A., Bagdoniene L., Labeikyte D., Trapencieris P., Sjakste N. (2006) Hypothetical gamma-butyrobetaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action. *Medical Hypotheses and Research*, vol. 3, no. 3, pp. 803–812.
46. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. (2002) Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 12 (6), pp. 275–279.
47. Syakste N. I., Dzintare M. Ya., Kalvinsh I. Ya. (2012) Rol induksii NO v mekhanizme deystviya tsitoprotektora Kapikora – originalnogo regulatora endotelialnoy funktsii [The role of NO induction in the mechanism of cytoprotector Kapikor action as original regulator of endothelial function]. *Medychni perspektyvy*, vol. 17, no. 2, pp. 1–7. (in Russ.)
48. Voronkov L., Mazur I., Ilynska M., Vayda L. (2015) Korektsiia dysfunktsii endoteliiu yak aktualnyi napriamok preventyvnoi sudynnoi medytsyny [Correction of endothelium dysfunction as a present-day direction in preventive vascular medicine]. *Krovoobih ta hemostaz*, vol. 1–2, pp. 5–6. (in Ukr.)
49. Katerenchuk I. P. (2015) Farmakoterapevtychni mozhlyvosti odnochasnoi korektsii metabolizmu miokarda y endotelialnoi dysfunktsii v patsientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia, poiednanoi z arterialnoiu hipertenziieu [Pharmacological possibilities of combined correction of disturbances of myocardial metabolism and endothelial dysfunction in patients with coronary arteries disease associated with hypertension]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 15, pp. 27–36. (in Ukr.)
50. Korzh O. M., Krasnokutskiy S. V., Vaskiv N. M. (2015) Vozmozhnosti medikamentoznoy korektsii disfunktsii endoteliiya u bolnykh s khronicheskoy ishemicheskoy boleznью serdtsa [Features of drug correction of endothelial dysfunction in patients with chronic ischemic heart disease]. *Sertse i sudyny*, vol. 2, pp. 50–55. (in Russ.)
51. Rodionova V. V., Kovalenko Ye. N., Khmel Ye. S. (2015) Efektyvnist zastosuvannia preparatu Kapikor v kompleksnomu likuvanni khronichnoi ishemichnoi khvoroby sertsia [The effectiveness of the drug Kapikor in treatment of chronic ischemic heart disease]. Proceedings of the Scientific-practical conference “Endothelial dysfunction with age-dependent pathology – diagnosis, prevention, treatment” (November 12–13, 2015). Kyiv, pp. 25–26. (in Ukr.)
52. Solomenchuk T. M., Slaba N. A., Chngrijan G. V., Protsko V. V., Bedzay A. O. (2016) Optymizatsiia likuvannia khvorykh na prohresuiuchu stenokardiiu: mozhlyvosti metabolichnoi terapii [The optimization of treatment unstable angina: possibilities of metabolic therapy]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 22, pp. 89–104. (in Ukr.)
53. Prikhodko V. Y., Kachkovskiy D. A., Kononenko E. A., Prikhodko V. M. (2015) Noveye vozmozhnosti v patogeneticheskoy terapii patsientov s khronicheskoy ishemicheskoy boleznью golovnogo mozga i serdtsa [New possibilities in pathogenesis therapy of patients with the chronic ischemic disease of the brain and heart]. *Semeynaya meditsina*, vol. 62, pp. 47–50. (in Russ.)
54. Kuznetsova S. M. (2016) Strategiya korektsii endotelialnoy disfunktsii u bolnykh distsirkulyatornoy entsefalopatiey [Correction strategy of the endothelial dysfunction in patients with discirculatory encephalopathy]. *Zhurnal nevrolohii im. B. M. Mankovskoho*, vol. 4, no. 1, pp. 80–88. (in Russ.)
55. Mishchenko T. S., Zdesenko I. V., Mishchenko V. N. (2015) Noveye vozmozhnosti v lechenii bolnykh s distsirkulyatornoy entsefalopatiey [New possibilities in the treatment of patients with discirculatory encephalopathy]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, vol. 75, pp. 37–46. (in Russ.)

Стаття надійшла в редакцію 14.06.2017 р.