

Дифференцированное применение ивабрадина и бисопролола в зависимости от состояния эндотелиальной функции у больных стабильной стенокардией напряжения

Р.Д. КУРБАНОВ, д. мед. н., профессор; А.О. КАН; Ф.М. БЕКМЕТОВА, к. мед. н.; А.Б. ШЕК, д. мед. н.

/Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент, Республика Узбекистан/

Резюме

Диференційоване застосування івабрадина та бисопролола залежно від стану ендотеліальної функції у хворих на стабільну стенокардію напруження

Р.Д. Курбанов, О.О. Кан, Ф.М. Бекметова, О.Б. Шек

Метою дослідження є вивчення можливості диференційованого застосування івабрадина та бисопролола у хворих на стабільну стенокардію напруження.

У дослідження включено 60 осіб чоловічої статі зі стабільною стенокардією напруження, яким за методом подвійного латинського квадрату додатково до стандартної терапії послідовно призначали івабрадин чи бисопролол. Тредміл-тест, проба з реактивною гіперемією проводилась на початку та через 10–14 днів після лікування.

При лікуванні бисопрололом частота серцевих скорочень (ЧСС) знизилась на $16,7 \pm 4,6$ ($P < 0,005$), івабрадином – на $16,4 \pm 4,8$ уд./хв ($P < 0,005$). Час загальної тривалості навантаження при тредміл-тесті збільшився на $89,7 \pm 87,9$ ($P < 0,005$) та $96,4 \pm 98,5$ ($P < 0,005$) с, а час до депресії сегменту ST на 1 мм – на $94,2 \pm 88,0$ ($P < 0,005$) та $101,8 \pm 96,9$ ($P < 0,005$) відповідно при лікуванні бисопрололом ($P < 0,005$) та івабрадином ($P < 0,005$).

Отримані результати дозволяють рекомендувати починати лікування івабрадином у хворих на стабільну стенокардію напруження з нормальною ендотеліальною функцією, тоді як при порушеній ендотеліальній функції можливо призначати як бисопролол, так й івабрадин.

Ключові слова: стабільна стенокардія напруження, івабрадин, бисопролол, тредміл-тест, ендотеліальна функція

Summary

Using Ivabradine and Bisoprolol Depending on Endothelium Function in Patients with Stable Angina Pectoris

R.D. Kurbanov, A.O. Kan, F.M. Bekmetova, A.B. Shek

To study possibility of the differentiated application ivabradine and bisoprolol in the patients with stable angina pectoris.

The investigation included 60 men with stable angina pectoris who were sequentially prescribed ivabradine or bisoprolol by method of double Latin square additionally to the standard therapy. Treadmill-test, reactive hyperemia test was performed initially and 10–14 days after treatment.

In cases of bisoprolol the heart rate reduced by 16.7 ± 4.6 ($P < 0.005$), during use of ivabradine by 16.4 ± 4.8 bpm ($P < 0.005$). The total exercise duration in treadmill-test increased by 89.7 ± 87.9 sec in bisoprolol usage ($P < 0.005$), and by 96.4 ± 98.5 sec in ivabradine ($P < 0.005$).

The received results allow to recommend to begin treatment with ivabradine at stable angina patients with normal endothelial function, whereas at significant endothelial dysfunction patients can be appointed both bisoprolol, and ivabradine.

Key words: stable angina pectoris, ivabradine, bisoprolol, treadmill-test, endothelial function

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается важнейшей медико-социальной проблемой в ведущих индустриально развитых странах мира [14]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ИБС и в частности стабильной стенокардии напряжения, прогноз для больных остается неблагоприятным: в течение одного года летальные исходы и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения регистрируются почти в 10% случаев [11].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из основных механизмов развития и самым ранним признаком атеросклероза, а также предиктором сердечно-сосудистых осложнений. По мере уменьшения вазодилатации плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию возрастает риск летального исхода, воз-

никновения нестабильной стенокардии, развития коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и прогрессирования сердечной недостаточности [1, 12].

Согласно результатам исследований COURAGE и BARI 2D, оптимально подобранная антиангинальная терапия у больных стабильной стенокардией в долгосрочной перспективе не уступает по эффективности методам инвазивного лечения [6, 17].

Цель исследования. Изучить возможности дифференцированного применения ивабрадина и бисопролола у больных стабильной стенокардией напряжения в зависимости от исходных клинико-гемодинамических показателей, эндотелийзависимой вазодилатации, показателей толерантности к физической нагрузке.

Материалы и методы исследования

Таблица 1. Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией (n=60) (M±SD)

Возраст, года	46,7±8,5
Длительность ИБС, года	2,9±1,8
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	6 (10)
Артериальная гипертония I степени, n (%)	41 (68,3)
Сахарный диабет, n (%)	3 (5)
Сопутствующее лечение в момент включения	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	56 (93,3)
Статины, n (%)	55 (91,7)
ИАПФ, n (%)	41 (68,3)

дкаторы, то производилось постепенное снижение дозы в течение 1–2 недель, с отменой β-блокатора за 2–3 дня до включения в исследование. Больные не принимали нитраты пролонгированного действия, однако при необходимости могли использовать нитраты короткого действия.

После обследования все пациенты по методу двойного латинского квадрата были рандомизированы в группы по 30 человек. Дополнительно к стандартной терапии назначался бисопролол в начальной дозе 5 мг/сут или ивабрадин (Кораксан, лаборатория Сервье, Франция) в дозе 5 мг/сут. Подбор дозы препаратов в обеих группах проводился индивидуально путем титрования до достижения снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 20–25% и более в зависимости от исходного значения. Основными критериями являлись уровень артериального давления (АД) и ЧСС, наличие клинических признаков гипотонии (головокружение, слабость), появление побочных эффектов терапии. При возникновении гипотонии (снижение систолического АД < 90 мм рт. ст.), брадикардии (ЧСС < 50 в минуту) или проявления клинических признаков непереносимости препарата (головокружение, слабость) больному вновь назначали предыдущую дозу, которая считалась индивидуально подобранной для данного пациента. При этом средняя доза бисопролола составила 6,94±2,42 мг/сут, ивабрадина – 10,71±2,94 мг/сут.

Через 10–14 дней больной повторно обследовался и переводился на другой препарат (с бисопролола на ивабрадин, а с ивабрадина на бисопролол) по методу двойного латинского квадрата, и вновь обследовался через 10–14 дней.

На этапах исследования изучалось клиническое состояние больных: ЧСС, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое (ДАД) в положении лежа, вычислялось двойное произведение (ДП=ЧСС x САД/100), частота приступов стенокардии (ЧПС), количество потребляемых таблеток нитроглицерина (КТН). Больным проводились тредмил-тест по протоколу ModBruce и проба с реактивной гиперемией по методике Celermajer D. и соавт. [10]. Обследование проводилось утром, примерно

в исследование включены 60 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК (по классификации Канадского общества кардиологов). Исходные характеристики больных, включенных в исследование представлены в таблице 1.

В исследование отбирались больные, состоявшие под наблюдением в лаборатории ИБС Республиканского специализированного центра кардиологии Узбекистана, со стабильно воспроизводимым порогом физической нагрузки (не менее трех проб).

Предварительно отобранные пациенты принимали стандартную терапию (антиагреганты, статины, ИАПФ) не менее месяца до включения в исследование. Если ранее больной принимал β-бло-

в одно и то же время через 2 часа после приема утренней дозы бисопролола или ивабрадина.

При анализе результатов пробы с физической нагрузкой (ПФН) учитывали время общей продолжительности нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии, время до лимитирующей стенокардии, время до депрессии сегмента ST на 1 мм, ЧСС, АД, ДП, METS. На основании полученных результатов вычисляли хронотропный резерв (ХР) по формуле:

$$ХР = \frac{(ЧСС_{\text{макс}} - ЧСС_{\text{в покое}})}{(ЧСС_{\text{возрастное}} - ЧСС_{\text{в покое}})} \times 100\%$$

где $ЧСС_{\text{возрастное}} = 220 - \text{возраст}$.

Прогностически неблагоприятным считали снижение ХР менее 80% [5]. Для количественной оценки риска осложнений высчитывали индекс DTS (Duke Treadmill Score) [2].

При пробе с реактивной гиперемией оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по приросту диаметра плечевой артерии (ПА) в процентах. Нормальной реакцией ПА считалось ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Вычислялся коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига по формуле:

$$K = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0)$$

где D_0 – исходный диаметр ПА; ΔD – изменение диаметра ПА; τ_0 – исходное напряжение сдвига; $\Delta \tau$ – изменение напряжения сдвига.

Напряжение сдвига на эндотелий (τ) вычислялось по формуле:

$$\tau = 4\eta V / D$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – максимальная скорость кровотока; D – диаметр артерии.

Снижение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига (K) ниже 0,61 считали критерием дисфункции эндотелия [4].

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса). Для сравнения пропорций в связанных (зависимых) группах был использован критерий Мак-Нимара. Если

Таблица 2. Изменение клинико-гемодинамических показателей в покое при лечении бисопрололом и ивабрадином (10–14 дней)

	В момент включения (n=60)	После приема бисопролола (n=60)	После приема ивабрадина (n=60)
ЧСС в покое в положении лежа (уд/мин)	76,6±4,3	59,9±4,1***	60,2±4,1***
САД в положении лежа (мм рт. ст.)	121,8±11,8	112,3±7,4***^	118,6±7,3
ДАД в положении лежа (мм рт. ст.)	78,4±6,7	74,7±6,8***^	77,0±5,1
Двойное произведение (ЧСС x САД/100)	93,3±9,6	67,2±5,8***^	71,5±7,0***

Примечания: *** – $P < 0,005$, достоверность различий относительно исходных показателей; ^, ^^ – $P < 0,05$, $P < 0,005$, достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином.

распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: Т-критерий Манна-Уитни для двух выборок. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Анализ корреляционной зависимости проводился в зависимости от характера распределения с использованием коэффициентов Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (rs).

Результаты и их обсуждение

Применение бисопролола в средней суточной дозе $6,94 \pm 2,42$ мг/сут и ивабрадина $10,71 \pm 2,94$ мг/сут сопровождалось снижением ЧСС на $16,8 \pm 4,6$ (21,8%, $P < 0,005$) и $16,4 \pm 4,8$ уд/мин (21,4%, $P < 0,005$) соответственно (табл. 2). Хотя все включенные в исследование пациенты с артериальной гипертензией (АГ) I степени принимали ингибиторы АПФ с целью достижения уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., при приеме бисопролола наблюдалось некоторое дополнительное снижение САД, ДАД в рамках достигнутого целевого значения и ДП по сравнению с исходным уровнем и группой ивабрадина. Оба препарата обладали сход-

Таблица 3. Изменение показателей пробы с физической нагрузкой при лечении бисопрололом и ивабрадином (10–14 дней)

	В момент включения (n=60)	После приема бисопролола (n=60)	После приема ивабрадина (n=60)
ЧСС _{исходное} (уд/мин)	79,1±5,3	62,3±3,5***	63,3±4,7***
ЧСС _{макс} (уд/мин)	135,1±19,1	128,4±19,8^	136,5±22,3
САД _{исходное} (мм рт. ст.)	118,3±10,2	111,8±10,6***^^	117,3±8,2
ДАД _{исходное} (мм рт. ст.)	77,2±9,6	73,8±6,9*	75,9±5,6
САД _{макс} (мм рт. ст.)	150,9±15,8	145,9±15,9 ^	152,1±14,9
ДАД _{макс} (мм рт. ст.)	85,7±8,5	82,8±10,1	86,2±8,8
Показатель ДП в покое	93,5±10,4	69,6±7,5***^^^	74,3±8,1***
Показатель ДП при пиковой нагрузке	204,5±40,1	187,8±36,5*^^	208,6±42,5
Хронотропный резерв, %	59,0±18,0	59,1±17,2	66,2±19,0*^
METS	7,8±2,2	9,0±2,0**	9,2±2,1***
Общая продолжительность нагрузки (с) (прирост, с)	697,3±168,6	787,0±120,5*** (89,7±87,9)	793,7±125,9*** (96,4±98,5)
Время до возникновения приступа стенокардии (с) (прирост, с)	649,3±172,3	744,6±127,0*** (95,2±79,1)	756,9±130,2*** (107,6±89,6)
Время до лимитирующей стенокардии (с) (прирост, с)	692,1±168,1	780,6±119,9*** (88,5±85,5)	789,4±127,4*** (97,3±96,4)
Время до депрессии сегмента ST на 1мм (с) (прирост, с)	675,7±176,1	769,9±120,4*** (94,2±88,0)	777,5±123,6*** (101,8±96,9)
Время до восстановления ЧСС, мин	4,4±1,7	3,5±1,5**	3,7±1,5*
Время до восстановления АД, мин	4,2±1,5	3,3±1,1***^^^	4,1±1,4
Время до восстановления сегмента ST, мин	3,2±2,2	2,1±2,2**	1,8±2,0***
Индекс DTS (Duke Treadmill Score)	-7,6±3,7	-4,1±4,4***	-3,6±4,7***

Примечания: *, **, *** – $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,005$, достоверность различий относительно исходных показателей; ^, ^^, ^^ – $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,005$, достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином.

ным антиангинальным эффектом по показателям числа приступов стенокардии ($3,1 \pm 2,5$ и $2,8 \pm 2,4$) и количества потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю ($0,7 \pm 1,3$ и $0,6 \pm 1,6$), соответственно на фоне приема бисопролола и ивабрадина.

При 10–14-дневном лечении антиангинальный эффект по достигнутому приросту продолжительности физической нагрузки более 1 минуты по сравнению с исходом был отмечен у 30 пациентов при приеме бисопролола и у 31 – при лечении ивабрадином.

Как видно из таблицы 3, максимальная ЧСС ($P < 0,05$) и максимальное САД ($P < 0,05$) на высоте нагрузки были несколько меньше после приема бисопролола по сравнению с ивабрадином, хотя по времени общей продолжительности нагрузки, времени до появления приступа стенокардии, времени до лимитирующей стенокардии и времени до депрессии сегмента ST на 1 мм эффект обоих препаратов достоверно не отличался.

Хронотропный резерв статистически значимо был выше при приеме ивабрадина как по сравнению с исходом, так и с бисопрололом ($P < 0,05$).

При приеме бисопролола ($P < 0,01$) и ивабрадина ($P < 0,05$) быстрее восстанавливались ЧСС и депрессия сегмента ST ($P < 0,01$ и $P < 0,005$, соответственно) по сравнению с исходом, САД и ДАД после пробы восстанавливались несколько быстрее на фоне бисопролола как по сравнению с исходом, так и в сравнении с ивабрадином ($P < 0,005$).

Прирост общей продолжительности нагрузки на 1 удар снижения ЧСС составил на фоне бисопролола 6,3 с, на фоне ивабрадина – 7,4 с.

Индекс DTS улучшился при приеме и бисопролола ($P < 0,005$), и ивабрадина ($P < 0,005$). Исходно пациентов с высоким риском было 15, согласно индексу DTS, после приема бисопролола – 3, после приема ивабрадина – 4 пациента.

По результатам пробы с реактивной гиперемией у 24 из 60 обследованных наблюдалось раскрытие ПА $\geq 10\%$, то есть отмечалась нормальная эндотелиальная функция, нарушение ЭЗВД различной степени отмечалось у 36 пациентов. Как видно из таблицы 4, в отличие от бисопролола, лечение ивабрадином сопровождалось достоверным улучшением раскрытия ПА ($P < 0,05$) и коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига ($P < 0,005$).

При изучении зависимости прироста общей продолжительности физической нагрузки (ΔT) на тредмиле от исходного состояния ЭЗВД по изменению диаметра ПА (ΔD , %) была выявлена отрицательная корреляционная зависимость ($rs = -0,51$) между значением ΔT и ΔD , % в случае лечения бисопрололом, тогда как прирост T при лечении ивабради-

Таблица 4. Изменение показателей пробы с реактивной гиперемией при лечении бисопрололом и ивабрадином (10–14 дней)

	В момент включения (n=60)	После приема бисопролола (n=60)	После приема ивабрадина (n=60)
Изменение диаметра ПА, ΔD , %	7,7±8,4	8,3±9,7	10,9±8,7*
Коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига	0,73±0,97	0,53±0,86	1,17±1,07***^^^

Примечания: * – $P < 0,05$, достоверность различий относительно исходных показателей; ^^ – $P < 0,05$, $P < 0,005$, достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином.

Таблиця 5. Прирост общей продолжительности нагрузки при лечении бисопрололом и ивабрадином (10–14 дней) в зависимости от исходного состояния эндотелиальной функции

Эндотелийзависимая вазодилатация	Раскрытие ПА < 10% (n=36)	Раскрытие ПА ≥ 10% (n=24)
Бисопролол: прирост ПФН ≥ 1 мин (n=30)	n=25	n=5
Бисопролол: прирост ПФН < 1 мин (n=30)	n=11	n=19
%	25/36 (69,4%)*	5/24 (20,8%)
Ивабрадин: прирост ПФН ≥ 1 мин (n=31)	n=19	n=12
Ивабрадин: прирост ПФН < 1 мин (n=29)	n=17	n=12
%	19/36 (52,8%)	12/24 (50,0%)*

Примечания: * – $P < 0,05$, относительно группы бисопролола с нормальной эндотелиальной функцией; (*) – $P < 0,05$, относительно группы бисопролола с нормальной эндотелиальной функцией (критерий Мак-Нимара); ПА – плечевая артерия.

ном не зависел от исходного состояния ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией ($r_s = -0,03$).

При сравнении частоты достижения прироста толерантности к ФН ($\Delta T \geq 1$ мин) в зависимости от состояния ЭЗВД ($\Delta D \geq 10\%$) при лечении бисопрололом и ивабрадином (табл. 5) было обнаружено, что бета-блокатор преимущественно оказывал эффект по результатам ПФН у больных с нарушенной эндотелиальной функцией ($\Delta D < 10\%$) (ОШ 8,6; 95% ДИ 2,5–9,1; $P < 0,05$), тогда как эффективность ивабрадина не зависела от исходного состояния эндотелиальной функции.

Как видно из таблицы 5, при нормальной эндотелиальной функции эффект ивабрадина по результатам ПФН наблюдался у 50% ($P < 0,05$) больных, тогда как бисопролол был эффективен лишь у 20,8% обследованных. У больных с нарушенной эндотелиальной функцией эффективность бисопролола (69,4%) и ивабрадина (52,8%) существенно не различалась.

Как показали результаты исследования, ивабрадин в дозах 10–15 мг/сут не уступал бисопрололу по снижению ЧСС, времени общей продолжительности нагрузки и времени до депрессии сегмента ST на 1 мм. На пике нагрузки при лечении ивабрадином были выше ЧСС_{макс} и САД_{макс}, что по литературным данным [7, 16] связано с тем, что ивабрадин обладает дополнительным коронарорасширяющим действием, удлинняя медленную спонтанную диастолическую депольризацию, во время которой происходит кровенаполнение коронарных артерий, не влияя при этом на потенциал действия.

Эффект бета-адреноблокаторов на эндотелиальную функцию неоднозначно оценивается по данным литературы [15]. Так, если в отношении неселективных бета-блокаторов I поколения доказано негативное влияние на эндотелиальную функцию [13], то только в отношении бета-блокаторов III поколения (небиволол, карведилол), обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами доказан положительный эффект на эндотелийзависимую вазодилатацию [8, 9]. В отношении эндотелиальных эффектов селективных бета-блокаторов II поколения имеются данные об их благоприятном воздействии при длительном применении [3], однако, как известно, при использовании высоких доз наблюдается эффект блокирования бета-2-адренорецепторов.

Не исключено, что при коротком курсе лечения у больных стабильной стенокардией напряжения с нормальной эндотелиальной функцией в большей степени реализуется дополнительное

коронарорасширяющее действие ивабрадина при физической нагрузке, тогда как при нарушенной эндотелиальной функции это преимущество перед бета-адреноблокаторами менее выражено. В связи с этим, выявленные отличия в эффектах влияния бисопролола и ивабрадина на эндотелиальную функцию при коротком курсе лечения (10–14 дней) могут иметь важное значение в разработке методов дифференцированной фармакотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения.

Выводы

Ингибитор If-каналов ивабрадин по антиангинальному и антиишемическому действию у больных стабильной стенокардией напряжения не уступал бета-1-селективному адреноблокатору бисопрололу. Лечение ивабрадином сопровождалось более выраженным увеличением хронотропного резерва при пробе с физической нагрузкой ($P < 0,05$), достоверным улучшением раскрытия плечевой артерии ($P < 0,05$) и коэффициента чувствительности к напряжению сдвига при пробе с реактивной гиперемией ($P < 0,005$). Полученные результаты позволяют рекомендовать начинать лечение с ивабрадина у больных стабильной стенокардией напряжения с нормальной эндотелиальной функцией, тогда как при нарушенной эндотелиальной функции можно назначать как бисопролол, так и ивабрадин.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – №4. – С. 22–24.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс – информ, 2007. – 328 с.
3. Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. и др. Влияние бета-1 адреноблокатора бисопролола на эндотелиальную дисфункцию у больных стабильной стенокардией напряжения с хронической обструктивной болезнью легких // Тер. Архив. – 2009. – №3. – С. 28–31.
4. Манак Н.А., Карпова И.С., Кароза А.Е., Козич И.А. Дифференцированный подход к коррекции эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией с факторами риска ишемической болезни сердца (артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, курением). Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ Респ Беларусь, 2004г: 7 с.
5. Bernard A., Ducardonnat A., Hoffman O. et al. Exercise Testing in Cardiology. Paris: Springer, 2009; 93 p.
6. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1503–1516.
7. Borer J.D., Fox K., Jaillon P., et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 817–823.
8. Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells // J Cardiovasc Pharmacol. – 2000. – Vol. 36 (5 Suppl. 1). – P. S401–S403.
9. Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol. 49(2). – P. 430–439.
10. Celermaier D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
11. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L. et al. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study // Br. Med. J. – 2006. – Vol. 332. – P. 262–267.
12. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J., Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
13. Flammer A.J.; Hermann F.; Wiesli P.; et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25 (4). – P. 785–791.
14. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 480–486.
15. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Effects of anti-hypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications // Drugs. – 2002. – Vol. 62 (2). – P. 265–284.
16. Tardif J.C., Ford L., Tendera M., et al. On behalf of the INITIA-TIVE study investigators group. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2529–2536.
17. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of the therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2503–2515.