

# Эффективность медикаментозной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

**Е.М. Власенко**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Применение лекарственных средств у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа для лечения артериальной гипертензии определяется не только гипотензивными, но и органопротективными эффектами, а также особенностями фармакокинетики гипотензивных препаратов. У 57 больных с гипертонической болезнью II стадии 2-й степени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа изучено влияние комбинированной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином на маркеры хронического системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, хроническое системное воспаление.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является прогрессирующим хроническим заболеванием, приводящим к развитию разнообразных метаболических нарушений, и часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ). СД 2-го типа и гипертоническая болезнь (ГБ) входят в одну и ту же возрастную группу с частым развитием ишемической болезни сердца (ИБС), морфофункциональной основой которой является атеросклероз (АС) [13]. Общим патогенетическим механизмом ИБС и СД 2-го типа является хроническое системное воспаление (ХСВ) в виде активации иммунной системы с гиперпродукцией широкого спектра провоспалительных цитокинов (ЦК) и инсулинорезистентность (ИР) [12]. Результаты проводимых исследований свидетельствуют, что при СД 2-го типа у пациентов обнаруживается быстропрогрессирующая форма АС с мультисегментарностью и симметричностью поражения дистальных артерий среднего и малого калибра. В качестве ее причины обсуждается дисфункция эндотелия, механизмы которой при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального ангиопротективного фактора – монооксида азота (NO) вследствие оксидативного стресса. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, что сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов и служит основой для развития атеросклеротических изменений в интимае сосуда, утрате способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза [14].

Среди пациентов с ГБ частота нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемия, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и снижения холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) достигает 80%. Дислипидемия и нарушение комплаенса больших сосудов артериального типа вследствие АС имеют значение для увеличения жесткости крупных артерий и изменения уровня пульсового и среднего артериального дав-

ления (АД), которые в настоящее время рассматриваются как фактор повышения сердечно-сосудистого риска (ССР). Кроме того, АГ самостоятельно вызывает повреждение эндотелия через повышение уровня адгезивных молекул и снижение доступности NO. При ГБ у человека было доказано развитие ЭД для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока [2, 7, 10]. Поражение почек при ГБ и СД 2-го типа происходит по универсальному механизму: на фоне функциональных нарушений почечной гемодинамики с появлением клубочковой гипертензии развиваются структурные изменения, затрагивающие почечные клубочки, сосуды и интерстиций. Состояние внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет особую роль в прогрессировании поражения почек, ее активация приводит к усиленному образованию ангиотензина-II (АТ-II), что сопровождается гипертрофией и пролиферацией мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, усилением миграции макрофагов/моноцитов, повышением синтеза коллагена, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса. На повышенный риск развития гипертонического нефроангиосклероза указывает микроальбуминурия (МАУ), которая на сегодняшний день рассматривается как маркер повреждения почек при СД, фактор ССР и универсальный маркер развития ЭД [6, 20].

**Цель исследования:** установление влияния комбинированного применения гипотензивных препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторов (БАБ) с дополнительными вазодилатирующими свойствами и статинов: фозиноприла, небиволола и аторвастатина на клинико-лабораторные показатели у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2-го типа и коррекцию маркеров ХСВ и ЭД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 пациентов с ГБ II стадии, АГ 2-й степени в сочетании с СД 2-го типа: 24 мужчины и 33 женщины в возрасте от 47 до 66 лет, длительность АГ составила 11,1±3,6 года, длительность СД 2-го типа составила 10,7±4,4 года. Диагноз ГБ устанавливали в условиях стационара на основании критериев АГ согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов (2012) и клиническим рекомендациям Европейского общества гипертензии (2013). Диагноз СД 2-го типа устанавливали на основании критериев «Унифицированного клинического протокола первичной и вторичной медицинской помощи» (приказ МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012). Все пациенты получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию в виде комбинации метформина и глимепирида/глибенкламида на фоне соблюдения диеты (стол № 9) и режима физической активности. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа I (28 больных) получала стандартную гипотензивную терапию

## Клинико-лабораторные показатели у пациентов с ГБ II стадии в сочетании с СД 2-го типа

Показатель	Группа I (стандартная терапия)		Группа II (Ф+Н+А)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АД среднее, мм рт.ст.	107,1 [102,3;112,9]	94,4 # [90,1;98,6]	107,4 [102,8;113,0]	107,4# [102,8;113,0]
СКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>	93,2 [81,3;108,7]	89,4 [79,7;103,2]	93,0 [80,6;109,3]	95,2 [85,1;109,7]
HbA1c, %	7,9 [7,3;8,9]	7,8 [7,2;8,9]	7,8 [7,1;8,8]	7,8 [7,1;8,9]
ОХ, ммоль/л	6,7 [5,09;7,3]	6,63 [5,09;7,2]	6,7 [5,08;7,4]	4,52** [4,18;5,5]
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,62 [3,92;5,37]	4,61 [3,89;5,37]	4,61 [3,89;5,41]	3,11** [2,95;3,47]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27 [1,18;1,47]	1,28 [1,18;1,57]	1,27 [1,17;1,44]	1,89** [1,54;2,13]
ТГ, ммоль/л	2,41 [1,92;2,88]	2,40 [1,93;2,91]	2,41 [1,92;2,89]	2,09** [1,82;2,16]
TNF-α, пг/мл	3,97 [1,99;6,37]	3,96 [1,94;6,49]	3,99 [1,95;6,44]	1,03** [1,0;1,14]
hsCRP, мг/л	8,1 [5,7;11,1]	8,0 [5,6;11,0]	8,0 [5,4;11,3]	3,2** [2,42;3,9]
Э-1, пг/мл	15,6 [9,13;19,34]	11,57# [8,52;14,8]	15,59 [9,11;19,45]	9,03** [6,56;13,3]
МАУ, мкг/мл	11,97 [7,48;18,33]	8,24# [5,48;13,06]	11,99 [7,61;20,29]	4,89** [2,08;10,07]

Примечания: # – разность показателя достоверна в пределах одной группы; \* – разность показателя достоверна между группами.

(иАПФ + дигидропиридиновый антагонист Ca<sup>2+</sup> + тиазидоподобный диуретик); группа II (29 больных) получала комбинацию препаратов (фозиноприл (Ф) + небиволол (Н) + аторвастатин (А) + тиазидоподобный диуретик). В исследование не включали пациентов с ГБ III стадии, СД 1-го типа, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV стадии (NYHA) и больных, у которых в анамнезе наблюдались побочные явления, связанные с приемом иАПФ, БАБ и статинов. Началу лечения предшествовали получение информированного согласия пациента на участие в исследовании и скрининг МАУ. Контрольная группа включала 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Эффективность комбинированного лечения оценивали по данным суточного мониторирования АД (СМАД) по стандартной методике (АВРМ-02М, MEDITECH) в условиях свободного двигательного режима. Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c), МАУ, содержания эндотелина-1 (Э-1), туморнекротического фактора-α (TFN-α), С-реактивного протеина (СРП) проводили до и спустя 32 нед после начала терапии. Исследование проводили через 48 ч после отмены предшествующей антигипертензивной терапии. Для скрининга МАУ применяли индикаторные тест-полоски URS (USA): 1 – «альбумин в моче не определяется»; 2 – «следы альбуминов» (150 мг/л); 3 – 300 мг/л. Содержание Э-1, TFN-α в сыворотке крови и МАУ у пациентов исследовали с помощью иммуноферментного анализа наборами реактивов («Endotelin-1», «DRG», USA; «TFN-α ELISA test kit», «Diacclone», Франция; «Альбумин-ИФА», «Гранум», Украина). HbA1c определяли методом иммунотурбидиметрии. Базовый уровень СРП (hsCRP) в плазме крови определяли методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD. Определение уровня общего холестерина (ОХ), ХС ЛПВП и ТГ проводили энзиматическим колориметрическим методом с набором реагентов «Ольвекс диагностикум», Россия. Уровень ХС ЛПОНП вычисляли по формуле W.T. Friedewald (1972): ТГ × 0,45; ХС ЛПНП рассчитывали по формуле: ХС ЛПНП = ХС – ХС ЛПВП – ХС ЛПОНП.

Кровь для биохимического исследования забирали утром, через 10 ч после последнего приема пищи, из локтевой вены с использованием одноразовых систем типа «Vacutest» в контейнеры без антикоагулянта. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6,0 for Windows. Значение показателей: медиана (Me), 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль (Me [25%;75%]). Статистические различия определяли при уровне значимости p<0,05. Для сравнения показателей в двух группах применяли U-критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок и критерий Вилкоксона для связанных выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении скрининга МАУ в группе I у 8 пациентов (29%) определялась МАУ на уровне 150 мг/л, у 20 пациентов МАУ достигала 300 мг/л (71%). В группе II у 10 пациентов (34%) МАУ составляла 150 мг/л, у 19 пациентов (66%) МАУ определялась на уровне 300 мг/л. Достоверных различий по клинико-лабораторным показателям между группой I и группой II до начала лечения не наблюдалось (p>0,05). Данные клинико-лабораторных показателей представлены в таблице.

После приема курсов стандартной терапии/комбинированного применения Ф+Н+А в течение 32 нед, у всех пациентов в группе I и группе II на фоне достоверного снижения от исходных показателей АД среднего в пределах каждой группы (94,4 [90,1;98,6] мм рт.ст., p<0,05 и 92,7 [88,5;96,7] мм рт.ст., p<0,05), не было обнаружено достоверной разницы показателя между группами (p>0,05). Достоверное снижение показателей маркеров ХСВ с высоким уровнем значимости (TNF-α и hsCRP) до и после лечения задокументировано только в группе II (1,03 [1,0;1,14] пг/мл, p<0,01 и 3,2 [2,42;3,9] мг/л, p<0,001 соответственно) с достоверным снижением содержания TNF-α и hsCRP по сравнению с группой I (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Под влиянием гипотензивной плановой терапии в обеих группах снизилось содержание Э-1 с более высоким уровнем значимости в группе II (11,57 [8,52;14,8] пг/мл, p<0,05; 9,03 [6,56;13,3] пг/мл, p<0,001) и до-

стойкой разницей между группами ( $p < 0,01$ ). Такая же тенденция отмечена для МАУ – в обеих группах под влиянием гипотензивной терапии отмечено достоверное уменьшение потери альбуминов с мочой по сравнению с исходными показателями (8,24 [5,48; 3,06] мкг/мл,  $p < 0,05$ ; 4,89 [2,08; 10,07] мкг/мл,  $p < 0,001$ ), с достоверным снижением МАУ в группе II по сравнению с группой I ( $p < 0,01$ ).

Показатели липидного спектра (ОХ, ХС ЛПНП и ТГ) достоверно уменьшились с высоким уровнем значимости как от исходных, так и после лечения, только в группе II (4,52 [4,18; 5,5] ммоль/л,  $p < 0,01$  и  $p < 0,01$ ; 3,11 [2,95; 3,47] ммоль/л,  $p < 0,01$  и  $p < 0,01$ ; 2,09 [1,82; 2,16] ммоль/л,  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно), а содержание ХС ЛПВП возросло до 1,89 [1,54; 2,13] ммоль/л ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ).

Кроме того, в группе II у пациентов наблюдалась тенденция к переходу на более благоприятную СКФ по сравнению с исходной (95,2 [85,1; 109,7] мл/мин/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ), в то время как у пациентов, получающих стандартную терапию, была выявлена тенденция к снижению СКФ (89,4 [79,7; 103,2] мл/мин/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ) без статистически достоверной разницы между группами после проведенного лечения ( $p > 0,05$ ). При этом содержание HbA<sub>1c</sub> после проведенного курса гипотензивной терапии в группе I и группе II не имело достоверных различий ни от исходного показателя (7,8 [7,2; 8,9]%,  $p > 0,05$  и 7,8 [7,1; 8,9]%,  $p > 0,05$ ), ни между группами ( $p > 0,05$ ).

Современная антигипертензивная терапия у больных СД 2-го типа должна соответствовать ряду требований: снижать реабсорбцию Na<sup>+</sup> и воды; не усиливать дисфункцию эндотелия; не активировать симпатическую нервную систему (СНС); эффективно контролировать АД в течение суток с улучшением его суточного профиля; обеспечивать защиту органов-мишеней и не влиять отрицательно на липидный, углеводный и пуриновый обмены, т.е. быть метаболически нейтральной. Современная стратегия лечения АГ заключается в долгосрочном контроле за функцией РААС, поэтому в основе патогенетической терапии ГБ всегда находятся иАПФ [1]. Фозиноприл является препаратом с доказанными протективными свойствами в отношении поражений органов-мишеней при АГ, его преимуществом среди других иАПФ является взаимокомпенсируемый двойной путь выведения из организма и низкий индекс кумуляции у больных с почечной недостаточностью. Высокая липофильность препарата облегчает его проникновение в органы-мишени при ГБ (сердце, сосуды, почки) и позволяет эффективно подавлять активность циркулирующей и тканевой РААС, тем самым оказывая выраженное органопротективное действие. Однократный прием фозиноприла обеспечивает 24-часовой контроль АД. Механизм положительного действия фозиноприла на АД связан не только с блокадой РААС и модулирующим влиянием на метаболизм брадикинина, но и с его способностью восстанавливать нормальную деятельность мускариновых рецепторов эндотелия, что приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторзависимого увеличения синтеза NO, также существуют доказательства, что препарат оказывает прямое модулирующее влияние на синтез Э-1 [4, 19].

Для снижения тонуса резистивных артериол при АГ необходимо увеличение синтеза оксида азота. Высокоselectивный БАБ небиволол восстанавливает синтез NO путем блокады β-адренорецепторов и увеличивает соотношение синтез/распад NO в эндотелии сосудов, вызывая вазодилатацию. Кроме того, небиволол восстанавливает восприимчивость к физиологическому сигналу симпатической иннервации, блокируя токсическое действие катехоламинов (феномен «обратной сенситизации») [16, 18]. Метаболическая нейтральность небиволола продемонстрирована у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа: он улучшает

чувствительность к инсулину у 80% больных, не влияя на препрандиальную и достоверно уменьшая постпрандиальную гликемию. Будучи метаболически нейтральным в отношении пуринового обмена, небиволол достоверно снижает гипертриглицеридемию, но не влияет на холестериновый обмен [9]. Нефропротективное действие небиволола в виде нормализации суточной МАУ наблюдается после 6 мес терапии препаратом [15].

Существенным компонентом патогенетических механизмов формирования ЭД являются нарушения липидного обмена и с этой точки зрения коррекция ЭД при сочетании применения медикаментозной антигипертензивной терапии и статинов приобретает главенствующее значение [3, 8]. Помимо коррекции нарушений липидного спектра у аторвастатина выявлены благоприятные плеiotропные эффекты, не связанные с его гиполипидемическим действием. Аторвастатин подавляет процесс ХСВ за счет снижения выделения активированными макрофагами TNF-α и других провоспалительных ЦК (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), также он, как и все статины, подавляет склонность к тромбообразованию на локальном и системном уровнях и увеличивает сосудорасширяющий резерв артерий, что расширяет спектр его терапевтических возможностей [11]. Единство механизмов ремоделирования почек, миокарда и сосудистой стенки позволило сформулировать концепцию кардиоренального синдрома, в основе которого лежит активация эндотелийзависимого звена гемостаза. Длительная по времени гиперпродукция провоспалительных ЦК с дисбалансом между про- и противовоспалительными ЦК нарушает эндотелийзависимый механизм релаксации сосудов, активируя коагуляционный каскад, тромбогенез и избыточное развитие внеклеточного коллагенового матрикса, стимулирует процессы клеточного апоптоза посредством связывания TNF-α с Fas-рецепторами, что приводит к активации факторов транскрипции, металлопротеиназ, экспрессии рецепторов ряда ЦК, АТ-II, простагландинов, адренергических агонистов [5, 14]. С точки зрения патогенетических механизмов сосудистого воспаления, общих для ГБ и СД 2-го типа, комбинация препарата с преимущественным гипотензивным эффектом за счет блокады РААС с блокатором САС и донатором оксида азота плюс препарат, влияющий на липидный спектр и ХСВ, является наиболее целесообразным, что и было подтверждено данными, полученными в текущем исследовании. Широкий спектр взаимодополняющих эффектов комбинированной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином делают патогенетически обоснованным использование указанной выше комбинации у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2-го типа.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия фозиноприлом, небивололом и аторвастатином сопровождается снижением среднего артериального давления (АД), позволяя достичь целевые уровни АД у пациентов с гипертонической болезнью II стадии 2-й степени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.
2. Комбинированная терапия фозиноприлом, небивололом и аторвастатином приводит к снижению содержания эндотелина-1 и микроальбуминурии у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне тенденции к нормализации скорости клубочковой фильтрации.
3. 32-недельный курс комбинированной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином оказывает нормализующее воздействие на липидный профиль и показатели хронического системного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

**Эффективность медикаментозной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином у пациентов с гипертонической хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу**  
**О.М. Власенко**

Застосування лікарських засобів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу для лікування артеріальної гіпертензії визначається не тільки гіпотензивною дією, але і органопротективними ефектами, а також особливостями фармакокінетики гіпотензивних препаратів. У 57 хворих з гіпертонічною хворобою II стадії, 2-го ступеня в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу вивчено вплив комбінованої терапії фозиноприлом, небивололом і аторвастатином на маркери хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальна дисфункція, хронічне системне запалення.

**The effectiveness of drug therapy fosinopril, nebivolol, and atorvastatin in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes**  
**E.M. Vlasenko**

The use of drugs in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes for the treatment of hypertension is defined not only antihypertensive, but organoprotective effects, as well as features of the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. In 57 patients with stage II of essential hypertension in conjunction with type 2 diabetes studied the effect of combination therapy by fosinopril, nebivolol and atorvastatin on markers of chronic systemic inflammation and endothelial dysfunction.

**Key words:** essential hypertension, type 2 diabetes, endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation.

**Сведения об авторе**

Власенко Елена Михайловна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 343-12-98

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Адашева Т.В. Современная тактика антигипертензивной терапии: место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, В.С. Задюченко // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 84–89.
- Амбросова Т.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни / Т.Н. Амбросова // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 16–21.
- Джериева И.С. Артериальная гипертония и метаболические нарушения / И.С. Джериева, Н.И. Волкова // Клин. мед. – 2010. – № 2. – С. 4–8.
- Ермолаева А.С. Ингибитор АПФ третьего поколения фозиноприл в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.С. Ермолаева, О.В. Дралова, М.Л. Максимов // РМЖ. – 2014. – № 12. – С. 23–27.
- Мухин Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Тер. архив. – 2004. – № 6. – С. 39–47.
- Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции / И.В. Мухин // УЖНД. – 2007. – № 4 (16). – С. 73–79.
- Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Системные гипертензии / Д.В. Небиеридзе // Consilium medicum. Приложение. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 18–26.
- Север П. Потенциальная синергия гиполипидемического и гипотензивного лечения в Англоскандинавском исследовании исходов заболеваний сердца (ASCOT) / П. Север, Б. Далёф, Н. Паултер // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 20. – С. 1306–1313.
- Agabiti-Rosei E. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics / E. Agabiti-Rosei, E.D. Rizzoni // Drugs. – 2007. – Vol. 67 (8). – P. 1097–1107.
- Bigazzi R. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension / R. Bigazzi, S. Bianchi, V.M. Campese // J.Hypertension. – 1998. – Vol. 16 (9). – P. 1325–1333.
- Colhoun H.M. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington // Am.J.Kidney Dis. – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 810–819.
- De Fronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links / R.A. De Fronzo // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53 (7). – P. 1270–1287.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9733. – P. 2215–2222.
- Feletou M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 985–1002.
- Flather M.D. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225.
- Gielen W. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics / W. Gielen, T.J. Cleophas, R. Agrawal // Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. – 2006. – Vol. 44 (8). – P. 344–357.
- Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease / P. Libby // Nutrition reviews. – 2007. – Vol. 65, № 12. – P. 140–146.
- Sule S.S. Nebivolol: new therapy update / S.S. Sule, W. Frishman // Cardiol.Rev. – 2006. – Vol. 14 (5). – P. 259–264.
- Tang T.F. Effects of fosinopril and losartan on the expression of Toll-like receptor 4 in renal tubular epithelia cells / T.F. Tang, Q.L. Zhou, X. Ao // Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. – 2008. – Vol. 33 (10). – P. 958–965.
- Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice / M. Volpe // Int.J.Clin.Pract. – 2008. – Vol. 62 (1). – P. 97–108.

Статья поступила в редакцию 11.03.2015