

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И РОЛЬ НИТРАТОВ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Н. Бритов\*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
101990, Москва, Россия, Петроверигский пер., 10 стр.3

Обсуждается значение ишемической болезни сердца, а также некоторых других сердечно-сосудистых заболеваний в патогенезе эндотелиальной дисфункции, которая происходит в самых ранних стадиях заболеваний. Обсуждается взаимодействие вазодилатирующих и вазоконстрирующих факторов, продуцируемых эндотелием сосудов. Обсуждается роль ряда лекарственных препаратов (нитраты, бета-адреноблокаторы и др.), лечебный эффект которых в определенной степени обусловлен корректирующим воздействием на функцию эндотелия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, нитраты, бета-адреноблокаторы

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):234-238**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238>

## Endothelial dysfunction and role nitrates and beta-blockers in its correction in ischemic heart disease

A.N. Britov\*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of ischemic heart disease and some other cardiovascular diseases is considered. The endothelial dysfunction takes place at the earliest stages of diseases. The interaction of vasodilator and vasoconstrictor factors produced by vascular endothelium is discussed. The treating effect of some medicinal products (nitrates, beta-blockers and others) is analyzed from the point of view of their correcting influence on endothelial function.

**Keywords:** ischemic heart disease, endothelial dysfunction, nitrates, beta-blockers.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):234-238**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-234-238>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [ABritov@gnicpm.ru](mailto:ABritov@gnicpm.ru)

## Введение

Сосудистый эндотелий, имеющий огромную площадь (некоторые авторы сравнивают ее с несколькими футбольными полями), синтезирует и выбрасывает в системный и региональный кровотоки целый спектр вазоактивных субстанций, которые играют весьма существенную роль в регуляции системы кровообращения [1]. Хотя роль каждой из субстанций достаточно конкретна, их, как правило, делят на две большие группы: вазодилататоры и вазоконстрикторы. Эндотелий находится под постоянным влиянием как немодифицируемых (наследственная предрасположенность, возраст, пол), так и модифицируемых факторов риска атеросклероза (курение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, сахарный диабет и другие). Под их влиянием может произойти нарушение баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов – эндотелиальная дисфункция, являющаяся независимым предвестником сердечно-сосудистых событий и ранним маркером сосудистого поражения.

## Основные вазоактивные субстанции

Оксид азота (NO) – основной производимый эндотелием фактор вазодилатации (EDRF – endothelium

derived relaxing factor). Эндотелиальная дисфункция может возникать в результате снижения бионакопления NO, который выделяется эндотелиальными клетками в ответ на внутрисосудистое напряжение и на активацию рецепторов к ангиотензину II и эндотелину. NO – свободный радикал, период полужизни которого исчисляется несколькими секундами. Этого времени, однако, достаточно для проникновения через мембраны гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению посредством влияния на циклический гуанозинмонофосфат (сGMP) [2-5]. NO синтезируется из L-аргинина под воздействием фермента NO-синтазы (NOS). NOS, в зависимости от места ее синтеза, подразделяется на эндотелиальную (eNOS), нейронную (nNOS) и индуцибельную (iNOS), последняя образуется как элемент воспалительного процесса, преимущественно в макрофагах.

Выделение NO усиливает ацетилхолин, что можно зафиксировать как биохимически, по увеличению в сыроворотке метаболитов NO (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>), так и по степени возникающей при этом вазодилатации. Как правило, NO высвобождается одновременно с рядом других факторов, характеризующих эндотелиальную функцию, в том числе фибринолитическим фактором – тканевым активатором плазминогена (t-PA), который также выделяется эндотелием и играет важную роль в предупреждении тромботических осложнений, в том числе коронарного тромбоза. Азотсодержащие препара-

Сведения об авторе:

**Бритов Анатолий Николаевич** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии ГНИЦ ПМ

ты, например, нитропруссид натрия и нитроглицерин являются непосредственными донаторами NO.

Среди вазоконстрикторов, выделяемых эндотелием, ведущим считается эндотелин-1 (ЕТ-1). Практически любые известные факторы риска атеросклероза повышают выделение данного вазоконстриктора. Показано, что уровень ЕТ-1 имеет и положительную достоверную корреляцию с уровнем инсулина сыворотки крови у больных стабильной стенокардией ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ). В тоже время на фоне терапии лозартаном и бисопрололом достоверной корреляции между данными показателями уже не наблюдается ( $r=0,17$ ;  $p>0,05$ ) [6]. Авторы рассматривают это как доказательство роли гиперинсулинемии в возникновении эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца (ИБС).

Оксидативный стресс – основная причина эндотелиальной дисфункции. Одним из основных субстратов воздействия активных форм кислорода (АФК) является NO, который, реагируя с супероксидными анионами  $O_2^-$ , превращается в пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), теряя при этом способность к вазодилатации. Другим, не менее важным объектом оксидативного стресса являются липиды. Переокисление липидов – также важнейший механизм атеросклеротического процесса [6]. Оксидативный стресс имеет отношение не только к атеросклерозу как таковому, сходные процессы наблюдаются при любом сосудистом воспалении, например, при ревматизме, коллагенозах [7].

### Клинические проявления коронарного атеросклероза

Наиболее часто встречающаяся клиническая форма коронарного атеросклероза – стабильная стенокардия напряжения, характеризующаяся чувством сдавливания или дискомфорта, которое локализуется, как правило, позади грудины и продолжается от 3-х до 15 мин. В настоящее время общепринятой классификацией стабильной стенокардии является канадская, которая учитывает возникновение клинических проявлений в ответ на нагрузки разной степени, тем самым относя пациентов к различным функциональным классам (ФК) (табл. 1).

Отнесение больного к тому или иному ФК может меняться в течение заболевания. Со временем частота и степень провоцирующей физической нагрузки могут усугубляться, а под влиянием успешной терапии – снижаться, и больной переходит в менее тяжелый ФК. Это, собственно, и является целью консервативной терапии, наряду с предупреждением более грозных проявлений ИБС (не-стабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.).

### Возможности консервативного лечения ИБС

Говоря о возможности эффективного консервативного лечения стенокардии, следует отметить, что стра-

Table 1. Canadian Classification of stable angina [8]  
Таблица 1. Канадская классификация стабильной стенокардии [8]

Класс	Клинические проявления
I	Обычная физическая активность (ходьба, подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Стенокардия возникает только при выраженной, быстрой или продолжительной физической активности во время работы или активного отдыха
II	Небольшое снижение физической активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице, ходьбе в гору, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, в холодную, ветреную погоду, после эмоционального стресса, вскоре после пробуждения. Больной может пройти в обычном темпе более 2-х кварталов и может подняться более чем на один этаж обычной лестницы
III	Выраженное снижение физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе в обычном темпе менее чем через 2 квартала или при подъеме на один этаж
IV	Невозможность выполнить любую физическую активность без возникновения стенокардии или дискомфорта. Приступы стенокардии могут возникать в покое

тегической задачей такого лечения является не только купирование болевого синдрома, но, главным образом, – предупреждение прогрессирования болезни, а также возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти. Среди медикаментозных методов, позволяющих добиться поставленных целей, основным является восстановление нарушенной эндотелиальной функции коронарных артерий. Именно с этих позиций хотелось бы разобрать две наиболее зарекомендовавших себя группы антиангинальных препаратов – нитраты и  $\beta$ -адреноблокаторы.

### Нитраты

Хотя нитраты применяются при «грудной жабе» еще со второй половины XIX века (Brunton в 1867 г. применил амилнитрит), они до сих пор остаются одними из наиболее востребованных лекарственных средств [9]. Представления о механизмах их действия за прошедшие годы менялись несколько раз. Общеизвестно, что нитраты обладают сосудорасширяющим эффектом, направленным как на артерии, в том числе коронарные, так и вены. По-видимому, расслабление венозного тонуса даже преобладает [10]. Это объясняет снижение при приеме нитратов преднагрузки на желудочки сердца (нагрузки, при которой миокард находится перед его укорочением; конечное диастолическое давление); снижается и постнагрузка (давление в магистральных артериях, против которого происходит изгнание крови миокардом). Имеются надежные экспериментальные и клинические данные о том, что нитроглицерин приводит к расширению эпикардiallyного участка стенозированных коронарных артерий, при-

**Table 2. Advantages of isosorbide mononitrate compared with first generation nitrodrugs [8]**  
**Таблица 2. Преимущества изосорбида мононитрата по сравнению с препаратами «старых поколений» [8]**

<b>Изосорбида мононитрат</b>	<b>Изосорбида динитрат</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Прямая зависимость концентрации в крови от дозы</li><li>• Отсутствие эффекта «первого прохождения через печень», биодоступность ~ 100%</li><li>• Мононитрат – активное действующая субстанция</li><li>• Эффективен и безопасен, независимо от состояния печени</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Выраженный эффект «первого прохождения через печень», поэтому биодоступность ~ 20–30%</li><li>• Препараты-пролекарства</li><li>• Эффективность и безопасность зависят от состояния печени</li></ul>
<i>Вывод:</i> простое и высокоэффективное применение у всех больных	<i>Вывод:</i> высок риск недодозирования и передозировки

чем, независимо от расположения атеросклеротической бляшки [9, 10]. А ведь даже небольшое увеличение просвета суженной коронарной артерии может существенно улучшить кровоснабжение ишемизированного участка миокарда [9].

Нитраты обладают благоприятным эффектом и в отношении коронарного резерва при ИБС [10]. Есть экспериментальные данные, что нитроглицерин как бы перераспределяет коронарный кровоток в пользу ишемизированного миокарда, при этом существенно повышается его сократительная функция [10]. Показано, что внутривенное введение нитроглицерина в определенной степени понижает агрегационные свойства тромбоцитов [10, 11].

Нитроглицерин имеет три активные группы (-ONO<sub>2</sub>), которые, взаимодействуя с SH-группами ацетилцистеина, превращаются в NO<sub>2</sub> и далее – в NO. Действие нитратов практически не зависит от активности эндотелиальной NOS, а сам терапевтический механизм воздействия нитратов на коронарный кровоток вполне можно отнести к заместительной терапии. То есть, имеющаяся при атеросклерозе эндотелиальная дисфункция создает дефицит NO, а назначение нитратов этот дефицит нивелирует.

В настоящее время нитраты используются в клинике в виде нескольких лекарственных форм. Это сублингвальные таблетки или спреи, растворы для внутривенного капельного введения, таблетки для перорального применения, буккальные формы, кожные кремы. При стабильной стенокардии чаще всего применяются таблетированные формы. Это различные варианты изосорбида динитрата или изосорбида мононитрата. Изосорбида динитрат – группа эффективных антиангинальных препаратов, требующих приема 3-4 р/д. В организме лекарство метаболизируется в клетках печени (эффект первого прохождения) под влиянием глутатионредуктазы. Обычно при применении таблетированного препарата довольно быстро вырабатывается толерантность к лекарству, преодолеть которую удается, только отменив лечение на некоторое время.

Определенными преимуществами обладают препараты изосорбида 5-мононитрата. Эти препараты не

требуют метаболизации в гепатоцитах, а значит, их биодоступность выше, они могут применяться и при определенных нарушениях функции печени [11]. При однократном приеме толерантность к препаратам, как правило, не возникает. Под влиянием мононитратов увеличивается переносимость физической нагрузки, снижается суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST за сутки [9]. Лекарственные формы изосорбида мононитрата можно назначать 1 р/д [12, 13]. Однако в некоторых случаях через 8 ч после приема препарата его эффективность несколько ослабевает, и может потребоваться повторный прием. Рекомендуется интервалы между приемом нитратов делать «асимметричными» (например, в 08.00 и 16.00 ч), что также позволяет избежать толерантности к препаратам. В табл. 2 приведены преимущества изосорбида мононитрата перед изосорбида динитратом.

### **β-адреноблокаторы**

Действие β-адреноблокаторов основано на том факте, что вегетативная симпатическая иннервация сердца и сосудов возможна только через активацию адренергических рецепторов, подразделяемых на α, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>. Физиологические функции β-адренорецепторов весьма важны. Так β<sub>1</sub>-адренорецепторы локализируются в синоаурикулярном узле, предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса-Пуркинье и в миокарде желудочков. В ответ на различные стимулы они обеспечивают увеличение числа сердечных сокращений, повышение возбудимости и проводимости проводящей системы сердца и сократимости миокарда предсердий и желудочков. Экстракардиальные функции β<sub>1</sub>-адренорецепторов заключаются в увеличении секреции инсулина, регуляции печеночного и мышечного глюконеогенеза. β<sub>2</sub>-адренорецепторы обеспечивают вазодилатацию артерий, расширение бронхов, а у женщин – расслабление гладкой мускулатуры матки.

Применение блокады β-адренорецепторов началось более 50 лет назад. Показания к их применению были весьма широкими изначально (аритмии, артериальная гипертония, КБС, в том числе стенокардия) и расширялись до последнего времени (сердечная недоста-

**Table 3. The cardiac effects of nebivolol isomers [14]**

**Таблица 3. Кардиотропные эффекты изомеров небиволола [14]**

<b>D-изомер</b>	<b>L-изомер</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Сильный <math>\beta_1</math>-адреноблокатор</li><li>• Снижает частоту сердечных сокращений, ударный объем</li><li>• Повышает ОПСС</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Модулятор NOS, эндотелийзависимой венодилатации и артериолодилатации</li><li>• Снижает ОПСС</li><li>• Улучшает диастолическую функцию сердца</li><li>• Увеличивает фракцию выброса</li></ul>

NOS - синтаза оксида азота, ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов

точность, состояние после перенесенного острого инфаркта миокарда). Этому способствовало, в частности, появление лекарств с высоким уровнем селективности. Оказалось, что высокоселективные блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов (бетаксоллол, бисопролол, метопролол) вызывают существенно меньше таких побочных эффектов, как бронхоспазмы, синдром Рейно, фотодерматоз и др. [10].

В качестве примера целесообразно рассмотреть относительно новые  $\beta$ -адреноблокаторы. Например, не так давно был создан препарат III поколения, небиволол – кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами. Его активное вещество представлено двумя изомерами (энантиомерами): D и L. У D-изомера сродство к  $\beta_1$ -адренорецепторам почти в 300 раз выше, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам [8, 13]. Кардиофармакологические эффекты изомеров небиволола приведены в табл. 3.

Небиволол обладает высокой биодоступностью, эффективно урежает частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления в покое и при физической нагрузке, улучшает диастолическую функцию сердца, а у больных с признаками сердечной недостаточности увеличивает фракцию выброса. К 3-4 нед от начала терапии небивололом приступы стенокардии и некоторые нарушения сердечного ритма (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмы наджелудочковой тахикардии и мерцательной аритмии) возникают существенно реже [12]. Эффективность небиволола при ИБС оценивалась в пробах с физической нагрузкой (тредмил) и при холтеровском мониторинге ЭКГ [15]. Очень важно, что в отличие от других  $\beta$ -адреноблокаторов небиволол не вызывает нежелательных отклонений липидного спектра, а также не влияет на уровень глюкозы крови, но в то же время корректирует эндотелиальную функцию [14].

Вазодилатирующие свойства небиволола преимущественно связаны с его способностью стимулировать активность эндотелиальной NO синтазы (eNOS) и тем самым обеспечивать достаточно стабильное расслабление артериального русла [14]. Это его свойство оценивалось на периферическом кровотоке, в частности,

на сосудах кожи и подкожной клетчатки. Но можно судорасширяющее свойство препарата уверенно переносить и на другие сосуды, в том числе коронарные артерии сердца.

Другой широко применяемый у больных ИБС «новый»  $\beta$ -адреноблокатор – карведилол [16]. Препарат не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Сочетание вазодилатации и блокады  $\beta$ -адренорецепторов приводит к следующим эффектам карведилола: у больных с артериальной гипертензией снижение артериального давления не сопровождается увеличением общего периферического сопротивления сосудов, не снижается периферический кровоток (в отличие от  $\beta_1$ -адреноблокаторов); частота сердечных сокращений снижается незначительно. У больных ИБС оказывает антиангинальное действие, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, что делает его эффективным и при артериальной гипертонии, и при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16, 17]. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Mg^{2+}$  в плазме. У пациентов с нарушениями функции левого желудочка (ЛЖ) и/или сердечной недостаточностью благоприятно влияет на гемодинамические показатели и улучшает фракцию выброса, препятствует дилатации ЛЖ [17]. Как и небиволол, карведилол улучшает эндотелиальную функцию путем антиоксидантного действия – устраняя свободные кислородные радикалы. Карведилол снижает риск смерти (на 65%) больных с декомпенсированной ХСН и частоту госпитализаций (на 38%). При умеренной ХСН снижает риск смерти на 28%. Эффект больше выражен у пациентов с тахикардией и низкой фракцией выброса (менее 23%) [17]. Терапевтический эффект проявляется при ишемической этиологии хронической сердечной недостаточности, и у больных с дилатационной кардиомиопатией [17].

Безусловно, помимо нитратов и  $\beta$ -адреноблокаторов существуют и другие препараты, используемые у больных с разными формами ИБС и влияющие на эндотелий. Например, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) снижают синтез ан-

гиотензина II и препятствуют разрушению кининов, способны предотвращать распад брадикинина, который представляет собой мощный стимулятор продукции NO [18]. Есть данные, свидетельствующие, что ингибиторы АПФ не только стимулируют синтез NO, но и вызывают экспрессию NO-синтазы, антагонисты кальция тормозят активность ангиотензина II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилаторный эффект NO, также уменьшают агрегацию тромбоцитов и подавляют активацию макрофагов. Имеются литературные данные о положительном влиянии статинов на функцию эндотелия (плейотропные эффекты статинов) [19-21].

## Заключение

Таким образом, современная кардиофармакология располагает надежными лекарственными средствами, помогающими врачу эффективно управлять лечебным процессом у больных ИБС. Практическим врачам, да и самим пациентам необходимо помнить, что коронарный атеросклероз и сопровождающая его ИБС – это многопричинное и многокомпонентное заболевание, требующее целого комплекса как ме-

дикаментозных, так и немедикаментозных вмешательств. Подчас это заболевание подчиняет себе всю жизнь пациента, а порой – и членов его семьи. Но даже довольно скрупулезное выполнение всех предписаний полностью не исключает возможность возникновения смертельно опасных осложнений. В ряде случаев необходима хирургическая коррекция пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Впрочем, это также не отменяет необходимость дальнейшей комплексной терапии: наличие в арсенале врача лекарственных средств, позитивно влияющих на эндотелиальную функцию, позволяет весьма эффективно влиять на здоровье пациентов с коронарной болезнью сердца, что продлевает жизнь и улучшает ее качество.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** Author have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper

## References / Литература

1. Lüscher T.F., Vanhoutte P.M. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990.
2. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373-6.
3. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
4. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
5. Palmer R.M.J., Rees D.D., Ashton D.S., Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 1251-6.
6. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. The Macrocirculation and Microcirculation of Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2009; 11(3): 182-9.
7. Ilyina A.E., Klyukvina N.G., Alexandrova E.N., et al. Atherosclerotic vascular lesion in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in men. *Klinicheskaya meditsina* 2006; 84 (4): 23-8. In Russian (Ильина А. Е., Ключкина Н. Г., Александрова Е. Н., и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. *Клиническая медицина* 2006;84(4): 23-8).
8. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:5223.
9. Fischenko A.L., Vertkin A.L., Martynov A.I. Nitrates in the treatment of ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1996; 36 (6): 88-95. In Russian (Фищенко А.Д., Верткин А.Л., Мартынов А.И. Применение нитратов в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1996; 36(6):88-95).
10. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-9.
11. Belousov Y.B. Isosorbide-5-mononitrate: Clinical Pharmacology. *Novyy Meditsinskiy Zhurnal* 1997; 3: 3-6. In Russian (Белюсов Ю.Б. Изосорбид-5-монострат: клиническая фармакология. *Новый Медицинский Журнал* 1997; 3:3-6).
12. Pucshin Y.M., Nikolaeva E.P., Shubin S.K. et al. Clinical evaluation of efficacy retard forms of isosorbide-5-mononitrate in patients with chronic ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1999; 2: 45-9. In Russian (Пущин Ю.М., Николаева Е.П., Чурина С.К., и др. Клиническая оценка эффективности препарата ретардной формы изосорбид-5-монострата у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1999; 2:45-9).
13. Parker I.O. "IS-5-MN Study Group": Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72: 871-6.
14. Kubli S., Feihl F., Waeber B. Beta-blockade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilation. *Clin Pharmacol Therap* 2001; 69: 238-44.
15. Stoleru L., Wijns W, van Eyll C, et al. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993,22(2):183-90.
16. Palazzuoli A, Calabria P, Verzuri M.S., Auteri A. Carvedilol: something else than a simple beta-blocker? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6(6):115-26.
17. Das Gupta P, Broadhurst P, Raftery EB et al. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1118-23.
18. Broeders MAW, Doevendans PA, Bas CAM. A Third-Generation b-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation* 2000;102:677.
19. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
20. Van N, Amerongen GP, Vermeer MA, et al. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-09.
21. Britov A.N., Gornozov O.A. Biochemical, structural and clinical analysis of pleiotropic effects of statins. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 5: 92-102. In Russian (Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009;5: 92-102).

Поступила: 10.12.2015  
Принята в печать: 18.02.2016