## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

**Шорікова Діна Валентинівна**

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-085.22:577.1

**ВПЛИВ ЛЕРКАНІДИПІНУ І БІСОПРОЛОЛУ НА ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

14.01.11 **-** Кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата

медичних наук

Науковий керівник -

Тащук Віктор Корнійович

доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2007

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.…………………………………………….4

ВСТУП……………………………………………………………………………...6

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……………………………………………………………12

* 1. Гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця, детермінуюча роль факторів ризику, ендотеліальної дисфункції, гемостазіологічних та метаболічних порушень…………………………………………………..12
	2. Принципи раціонального лікування в умовах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця, роль β-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів…………………...24

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ…………………………………………………………..29

* 1. Клінічна характеристика обстежених хворих…………………………..29
	2. Методи дослідження……………………………………………………...33
	3. Забезпечення вимог біоетики…………………………………………….39

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ…………………………………....40

* 1. Ехокардіографія та ультразвукове дослідження сонних артерій у визначенні уражень органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ішемічною хворобою серця………………………………….40
	2. Прояви ендотеліальної дисфункції, гемостазіологічних та метаболічних порушень як предиктори важкості кардіальної патології у хворих на гіпертонічну хворобу при поєднаному перебігу з ішемічною хворобою серця……………………………………………………………………….69
	3. Вплив базисної терапії лерканідипіном та бісопрололом на показники ендотеліальної дисфункції, гемостазіологічних та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу при поєднаному перебігу зі стабільною стенокардією………………………………………………...101
	4. Вплив тривалої терапії бісопрололом та лерканідипіном на ремоделювання серця та сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу при поєднаному перебігу зі стабільною стенокардією………122

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ……………143

ВИСНОВКИ…………………………………………………………………….163

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………….165

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……………………………………...166

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ - артеріальна гіпертензія

АТ ІІІ - антитромбін ІІІ

АТ - артеріальний тиск

ВЕМ - велоергометрія

ВСА - внутрішня сонна артерія

ВТСЛШ - відносна товщина стінок лівого шлуночка

ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ - гіпертонічна хвороба

ДАТ - діастолічний АТ

ЕГЛШ -ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

ЕхоКГ - ехокардіографія

Зов.СА - зовнішня сонна артерія

ЗСА - загальна сонна артерія

ІДЕ - індекс деформабельності еритроцитів

ІММ - індекс маси міокарда

ІХС - ішемічна хвороба серця

КВЕС - коефіцієнт в’язкості еритроцитарної суспензії

КГЛШ -концентрична гіпертрофія лівого шлуночка

КДО - кінцевий діастолічний об’єм

КІМ -коефіцієнт інтима-медіа

КСО - кінцевий систолічний об’єм

ЛП - ліве передсердя

β-ЛП -β-ліпопротеїни

ЛШ - лівий шлуночок

ММ - маса міокарда

МШП - міжшлуночкова перетинка

НФА - неферментативна фібринолітична активність

ПАП - потенційна активність плазміногену

СА - сонна артерія

САТ - систолічний АТ

СІ - серцевий індекс

СС - стабільна стенокардія

ССЗ - серцево-судинне захворювання

ССС -серцево-судинна система

СФА - сумарна фібринолітична активність

УО - ударний об’єм

УІ -ударний індекс

ФВ - фракція викиду

ФК - функціональний клас

ФФА - ферментативна фібринолітична активність

ХЗФ - Хагеманзалежний фібриноліз

ХОК - хвилинний об’єм крові

ХС - холестерин

ХСК -хвороби системи кровообігу

ХСН - хронічна серцева недостатність

ЧСС - частота серцевих скорочень

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною проблемою здоров’я в більшості країн внаслідок її впливу на показники смертності і захворюваності населення [Горбась І.М., 2005; Коваленко В.М., 2005; Сіренко Ю.М., 2005]. Якість життя та прогноз у хворих на АГ залежить від вираженості уражень органів-мішеней [Guidelines for the management of arterial hypertension 2007], такими органами є, зокрема, серце, периферичні судини [Гаман С.А., Балахонова Т.В.и др. 2005; Bard R.L., Kalsi H. et al. 2004; Bots M.L., Dijk J.M. et al.,2002; Dahlöf B., 2003]. На даний час гіпертрофія лівого шлуночку (ГЛШ) вважається незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) [Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. 2006; Devereux R., Wachtell K., 2004; Harris K.M., Spirito P., 2006]. Іншою важливою мішенню, що уражається при АГ є сонні артерії (СА) [Гуляев С.А., Кузьменко Е.А.,2004]. Процеси, які відбуваються в судинах можна поділити на функціональні та органічні, причому останні визначаються як “судинне ремоделювання” [Бойцов С.А., 2006; Шляхто Е.В., Моисеева О.М., 2002]. Одним із провідних механізмів, що впливає на розвиток судинного ремоделювання є дисфункція ендотелію [Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Шапошнікова Ю.М., 2006; Deanfield J., Donald A., 2005]. Тому поширюється зацікавленість у вивченні дисфункції або пошкодження ендотелію як раннього маркера ураження серцево-судинної системи [Нейко Є.М. 2005; Яцишин Р.І. 2003; Ковалева О.Н. 2005; Коваленко В.Н., Гулая Н.М., 2002; **BeckerR.C., 2005;** Gössl M., Lerman A., 2006; Pollock D.M. **2005**]. В зв’язку з цим, дослідження взаємозв’язку між параметрами серцевого та судинного ремоделювання, маркерами ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ за поєднаного перебігу з ІХС є важливою науковою проблемою. Окрім того, при асоційованому перебізі ГХ та ІХС питання внеску кожної патології щодо змін серцевої гемодинаміки, вплив на параметри ремоделювання лівого шлуночку (ЛШ) та сонних артерій (СА) висвітлені недостатньо, що робить актуальним проведення додаткових досліджень в цьому напрямку.

З урахуванням важливої ролі в патогенезі ГХ та ІХС “метаболічного профілю” та дисфункції ендотелію постає питання про можливість підвищення ефективності профілактики ІХС у хворих з АГ шляхом застосування більш “нових” антигіпертензивних препаратів, метаболічно нейтральних та які мають позитивний вплив на показники функції ендотелію та судинного ремоделювання [Амосова К.М., Яременко О.Б., Ковганіч Т.О. 2004; Лутай М.И., Лысенко А.Ф., 2004]. Ефективність застосування β-блокаторів та блокаторів кальцієвих каналів у хворих на АГ та ІХС доведена в численних багатоцентрових дослідженнях [COPERNICUS, SENIORS, CIBIS I-III , INVEST, ELSA, LEAD, ELYPSE, ELLE та ін.] та не викликає сумнівів у вчених та клініцистів [**Медведев И.Н., Громнацкий И.И., 2005;Нетяженко В.З., Бера О.Н., 2003; Свищенко Е.П., Купчинская Е.Г., 2005; Сіренко Ю.М. , 2005; Zanchetti A., 2003]*.* В трайлах CIBIS I-III продемонстровано вірогідний вплив бісопрололу на зменшення смертності, частоти госпіталізації у хворих з ХСН, провідним механізмом виявлених ефектів бісопрололу є вплив на параметри ремоделювання ЛШ [Дзяк Г.В., Гончарова О.С., 2005; Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. et al., 1997; Weiss R.J., Rauscher A., Shaw D., 1994]. Проте вплив препарату на показники судинного ремоделювання та ендотеліальної дисфункції практично не досліджувався. Серед блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду доведено антиатерогенну діюніфедипіну GITS [Simon A., Gariepy J., Moyse D. et al., 2001] та лацидипіну [Zanchetti A., Bond M.G., Henning M. et al., 1998], в той же час дослідження відповідного ефекту лерканідипіну, вивчення його впливу на зміну серцевої гемодинаміки, процеси серцевого та судинного ремоделювання, показники ендотеліальної дисфункції в клінічних дослідженнях не проводилось.

 Таким чином, розширення діагностичного підходу щодо АГ за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією, вивчення додаткових терапевтичних ефектів лерканідипіну та бісопрололу обумовлює актуальність даного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри кардіології, функціональної діагностики, лікувальної фізкультури та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету на тему “Клініко-патогенетичні та нейромесенджерні механізми розвитку та реалізації серцевої недостатності в умовах гострого коронарного синдрому та стабільної стенокардії з оптимізацією лікувальної тактики та визначенням прогностичних предикторів” (№ держреєстрації 0107U004053). Автор є співвиконавцем комплексної науково-дослідної роботи кафедри з 2005року.

**Мета і задачі дослідження**

**Мета роботи** полягає у визначенні особливостей ендотеліальної дисфункції, ремоделювання серця та сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією, а також оцінці ефективності та вірогідності впливу антагоністу кальцію лерканідипіну та β-адреноблокатору бісопрололу на динаміку виявлених порушень.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити особливості ремоделювання ЛШ та СА, а також ступінь впливу ГХ та СС на параметри ремоделювання, встановити взаємозв’язки між структурними змінами серця та судин.
2. Дослідити зміни проліферативної, антикоагулянтної, фібринолітичної функцій ендотелію в пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та СС.
3. Оцінити стан протеолітичної системи плазми крові, ліпідної ланки гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС.
4. Дослідити вплив та оцінити вірогідність ефектів лерканідипіну та бісопрололу на процеси судинного та серцевого ремоделювання, а також функціональний стан ендотелію у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС.

**Об’єкт дослідження.** Хворі на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією напруги, пацієнти на неускладну артеріальну гіпертензію.

**Предмет дослідження.** Показники, які характеризують функціональний стан ендотелію, ремоделювання лівого шлуночка та сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією напруги, їх динаміка під впливом лікування лерканідипіном та бісопрололом.

**Методи дослідження.** З метою виконання поставлених задач та об’єктивізації діагнозу гіпертонічної хвороби та стабільної стенокардії використовувались клінічні (детальний збір скарг, анамнезу, об’єктивне обстеження), функціональні (ехокардіографія (ЕхоКГ), кольорове дуплексне сканування сонних артерій, велоергометрія (ВЕМ)), загальноклінічні лабораторні обстеження (холестерин (ХС), β-ліпопротеїди (β-ЛП), фібриноген), спеціальні біохімічні дослідження (визначення активності протеїну С, антитромбіну ІІІ (АТІІІ), сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативної (ФФА), неферментативної (НФА), Хагеманзалежного фібринолізу (ХЗФ), потенційної активності плазміногену (ПАП), показників тромбоцитарної агрегації, протеолітичної активності за азоальбуміном, азоказеїном, азоколом), імуноферментний аналіз (рівень фактора росту судинного ендотелію) та дослідження функціональних властивостей еритроцитів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією в порівнянні з практично здоровими особами визначається вірогідно більш низький рівень фактора ангіогенезу, за результатами дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів, активності протеїну С та потенційної активності плазміногену доведено більш виражене зниження антикоагулянтної та фібринолітичної функцій ендотелію у пацієнтів на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією на відміну від хворих з неускладненою гіпертонічною хворобою, визначено, що більш раннім проявом ремоделювання сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу є збільшення діаметрів судин, а більш виражене потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій виявляється у осіб з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та стабільної стенокардії.

Уперше встановлено, що через 12 тижнів антигіпертензивної терапії лерканідипіном та бісопрололом збільшується рівень фактора ангіогенезу, лерканідипін перевищує бісопролол за здатністю покращувати антикоагулянтний потенціал ендотелію та впливом на зворотній розвиток структурних змін внутрішніх сонних артерій (патент України №25030), в той час як бісопрололу притаманна більша ефективність відносно регресу гіпертрофії лівого шлуночка та фібринолітичної активності ендотелію.

Уперше проведено оцінку міри впливу гіпертонічної хвороби та стабільної стенокардії в умовах поєднаної патології на показники структурних змін лівого шлуночка та внутрішніх сонних артерій шляхом моделювання кількісних показників – маси міокарда, відносної товщини стінок лівого шлуночку, діаметрів сонних артерій та величини комплексу інтима-медіа за методом Снедекора.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є комплексним дослідженням, в якому патогенетично обгрунтовано необхідність застосування кольорового дуплексного сканування сонних артерій та ехокардіографії для підвищення якості діагностики уражень серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією. Водночас, застосування цих методів дало змогу встановити органопротективні властивості лерканідипіну та бісопрололу для підвищення ефективності лікування хворих з артеріальною гіпертензією. Доведено, що визначення рівня фактора росту судинного ендотелію в сироватці крові, показників тромбоцитарної агрегації, активності протеїну С та потенційної активності плазміногену може бути використано для оцінки ступеня дисфункції судинного ендотелію. Розроблено підхід до диференційованого застосування лерканідипіну та бісопрололу у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією.

За результатами роботи отримано патент на корисну модель. Основні результати дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах терапевтичного профілю Буковинського та Івано-Франківського державних медичних університетів, впроваджено в практику профільних відділень міської клінічної лікарні №3 м. Винниці, Хотинської, Сокирянської, Кельменецької ЦРЛ, Закарпатського обласного кардіологічного диспансеру, лікарні швидкої медичної допомоги та госпіталю інвалідів м. Чернівці. За матеріалами дисертаційної роботи отримано посвідчення на раціоналізаторську пропозицію (№61/06 від 02 жовтня 2006р.) “Пристрій для фіксації та натяжіння знезолених фільтрів для дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів”.

**Особистий внесок здобувача.** Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів є основним. Дисертант особисто провела патентний пошук та проаналізувала наукову літературу, що дозволило визначити напрямок дослідження, окреслити мету, задачі та методичні підходи до її виконання. Здобувач самостійно проводила підбір та обстеження хворих, забір крові для виконання лабораторних досліджень, виконувала велоергометрію та ехокардіоскопію, аналізувала дані ультразвукового дослідження судин та лабораторних обстежень, призначала та контролювала лікування. Розробила схему обстеження, що відповідає завданням дослідження, заповнила карти довготривалих спостережень, визначила етапи дослідження та тривалість терапії. Сформувала базу даних дисертації. Аналіз, узагальнення, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку матеріалів до публікації й написання всіх розділів дисертаційної роботи автор провела самостійно. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації**

Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на спільних засіданнях терапевтичних кафедр Буковинського державного медичного університету, ХІ конгресі світової федерації Українських лікарських товариств (Полтава, 28-30 серпня 2006), ІV міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Ужгород, 18-20 квітня 2006), 67 науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Досягнення сучасної медицини” (Львів, 13-14 квітня, 2006), ІІІ Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2006), міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених “Молодь – медицині майбутнього” (м.Одеса,20-21 квітня 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини» (Тернопіль, 19-20 жовтня, 2006), науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 145-річчу Харківського медичного товариства “Медична наука: сучасні досягнення та інновації”(Харків, 23 листопада 2006), 18th  European Students’ Conference “Promising Medical scientists to look beyong” (Berlin, 7th-11th October, 2007).

**Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, із них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (2 - одноосібні) та 9 тез в матеріалах наукових конгресів, пленумів, конференцій, отримані деклараційний патент на корисну модель (№25030 від 25 липня 2007 р.) та посвідчення на раціоналізаторську пропозицію (№61/06 від 02 жовтня 2006 р.).

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

АГ є важливою та актуальною медичною проблемою [25]. За наявності АГ значно зростає ризик серцево-судинних ускладнень [25,56,66,305,306]. Високий АТ завжди асоціюється зі збільшенням ризику мозкового інсульту, ІХС та ХСН [2,117,282]. Серед осіб із підвищеним АТ смертність вдвічі вища, ніж за наявності нормального АТ [66]. За період з 1999 р. зросла (на 21,6%) питома вага померлих з ІХС на тлі АГ [25]. При ефективному лікуванні АГ можна уникнути приблизно третини смертей [66].

Особливу увагу дослідників за наявності АГ привертає ураження органів-мішеней [61,144,121,129,322]. ГЛШ має серйозне прогностичне значення, так як вона значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень при АГ [58,129,133]. Також в клінічних дослідженнях встановлено, що АГ є важливим фактором ризику атеросклерозу та сприяє швидкому прогресуванню вже наявного атеросклеротичного процесу [10,17,147]. Доведено, що АГ підвищує ризик розвитку атеросклерозу периферичних артерій у 2,9 рази в порівнянні з особами, що мають нормальний рівень АТ [77]. Більш ранній та швидкий розвиток атеросклерозу за наявності АГ зумовлений, з однієї сторони, несприятливим впливом підвищеного АТ на стан судинної стінки, з іншої сторони, виникненням пошкодження ендотеліального шару, порушенням функції ендотелію, а також метаболічними зрушеннями, які супроводжують АГ [10]. При АГ виникають зміни в стінках великих та дрібних судин, знижується їх еластичність, виникає деформація, що в поєднанні з атеросклерозом викликає судинне ремоделювання [13,37]. Слід відмітити, що АГ та ІХС мають багато спільних патогенетичних механізмів [46].До цих патофізіологічних процесів, згідно літературних даних, можна віднести ендотеліальну дисфункцію, розвиток нейрогуморального регуляторного дисбалансу та патологічне ремоделювання серця та судин [5,46]. Багато аспектів в дослідженні цих процесів при АГ за поєднаного перебігу зі СС, вплив на них антигіпертензивної терапії, при безперечній актуальності, є недостатньо вивченими.

З метою дослідження параметрів ремоделювання ЛШ та СА, вивчення особливостей кардіогемодинаміки, проявів ендотеліальної дисфункції, метаболічних змін та порушення функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ГХ, а також для встановлення впливу лерканідипіну та бісопрололу на динаміку виявлених порушень було обстежено 158 хворих: з них 31 чол. на неускладнену ГХ та 127 пацієнтів на ГХ поєднану зі СС. Використано клініко-діагностичний комплекс, який включав детальний аналіз скарг, анамнезу, ретельне об’єктивне обстеження, ЕКГ, ЕхоКГ, кольорове дуплексне сканування судин, ВЕМ, лабораторні дослідження, дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції, системного фібринолізу та протеолізу, функціональних властивостей еритроцитів.

На першому етапі дослідження проведено аналіз показників ЕхоКГ у пацієнтів з неускладненою АГ та АГ, асоційованою зі СС. Встановлено, що величина ММ, ІММ та ВТСЛШ збільшувались залежно від стадійності ГХ, мали більше значення у хворих на ГХ з супутньою СС в порівнянні з хворими на ізольовану ГХ. Тобто, з одного боку, це збігається з положенням про те, що збільшення ММ є пристосувальною реакцією на гемодинамічне перевантаження ЛШ, обумовлене високим АТ, з іншої сторони, гіпертрофія міокарда вважається незалежним фактором ризику ІХС [31,188,274]. Так, за результатами нашого дослідження встановлено прямий кореляційний зв’язок середньої значимості (r=0,26, p=0,04) між ММ та максимальним систолічним АТ досліджуваних хворих. Створюючи модель захворювання у хворих з поєднаним перебігом ГХ та СС та аналізуючи міру впливу кожного захворювання було закріплено положення про те, що на величину ММ та ІММ впливає, в першу чергу, ГХ. ГЛШ супроводжується розвитком серцевого ремоделювання [19,31,34,263], яке можна відобразити наступним чином: в міокарді збільшуються розміри кардіоміоцитів, кількість фібробластів, накопичується колаген, причому ріст інтерстицію нерідко переважає ріст кардіоміоцитів, що призводить до здавлювання гілок коронарних артерій та, на тлі підвищених потреб гіпертрофованого міокарда, сприяє розвитку дифузної ішемії [274,279]. Серцеве ремоделювання значно порушує функціональний стан ЛШ [31,263]. В зв’язку з цим існує точка зору, що на певному етапі гіпертонічне серце включає не лише гіпертрофію міокарда, але також ІХС та ХСН, що приєдналися до гіпертрофії ЛШ [138,257]. Збільшення розмірів кардіоміоцитів відбувається в задній стінці ЛШ та міжшлуночковій перетинці, за рахунок чого змінюється ВТСЛШ [24,31,34]. Використовуючи моделювання, було встановлено, що на збільшення ВТСЛШ переважає міра впливу асоціації ГХ та СС, при домінуванні впливу ГХ на цей показник в порівнянні зі СС. ММ та ВТСЛШ визначають тип геометрії ЛШ [31]. У досліджуваних хворих за наявності ГХ, ускладненої СС переважала КГЛШ (при ГХІІССІІІ та ГХІІІССІІІ) та ЕГЛШ (при ГХІІІССІІІ) щодо хворих з ізольованою ГХ, у яких визначався, в основному, нормальний тип геометрії ЛШ. Отримані дані збігаються з результатами епідеміологічних досліджень, де визначено найбільш несприятливий прогноз концентричної гіпертрофії, при який 10-річна вірогідність серцево-судинних ускладнень складає 30%, потім іде ексцентрична гіпертрофія з 10-річною вірогідністю ускладнень 20-25% [263,276]. При збільшенні товщини стінок ЛШ порушується його розслаблення та знижується розтяжіння у фазі діастоли [34,107,299]; цьому сприяє також розвиток сполучної тканини, наповнення ЛШ уповільнюється або відбувається в неповному обсязі, що призводить до перевантаження ЛП [120]. В нашому дослідженні це відображено в групі хворих з ГХІІІССІІІ, де при КДО, що не відрізняється від такого в групі контролю, вірогідно збільшений розмір ЛП. Одночасно з порушенням розслаблення ЛШ в діастолу знижується його скоротлива здатність в систолу [92,186,241]. Це призводить до зниження ступеня укорочення передньо-заднього розміру ЛШ, зменшення ФВ та УО, збільшення КСО. Результати, отримані у власному дослідженні, збігаються з твердженнями інших дослідників [63,92,186] причому визначені особливості відмічені в групах хворих з ГХ, ускладненою СС в порівнянні з пацієнтами, що мали ізольовану ГХ. За наявності ГХ зі СС відбувалось зменшення наступних гемодинамічних показників: УО, ударного індексу, ХОК, серцевого індексу, ступеня систолічного укорочення ЛШ, і, нарешті, інтегрального показника скоротливості лівого шлуночка – ФВ. Як наслідок зменшення УО та ФВ, у цих же хворих відмічено збільшення КСО. Причому, якщо за наявності ГХІІССІІФК та ГХІІССІІІФК відмічено лише тенденцію до зниження кардіогемодинамічних показників, то у хворих на ГХІІІССІІІФК ці зміни стають вірогідними (p<0,05). За умов поєднаного перебігу ГХ та СС важливо визначити, яке захворювання має домінуючий вплив щодо виявлених гемодинамічних порушень. З цією метою оцінювалась міра впливу ГХ та СС для кожного з показників: КДО, КСО, ФВ, УО, ∆S. В усіх випадках зниження гемодинамічних параметрів залежало від поєднаного перебігу ГХ та СС, хоча вплив ГХ переважав вплив СС. Повертаючись до гіпертрофії ЛШ, як прогностично несприятливого фактору, ми встановили зворотній кореляційний зв’язок (r=-0,27, p=0,02) між ММ та фракцією викиду ЛШ у досліджуваних хворих. Це збігається з результатами інших досліджень, де збільшення ММ ЛШ є фактором ризику щодо зниження ФВ впродовж 5 років [120,133,138,139,276]. Таким чином, дані, отримані після аналізу середніх величин та завдяки оцінці міри впливу ГХ та СС дозволяють стверджувати наступне: підвищений АТ є фактором, що індукує розвиток ГЛШ, що підтверджується мірою впливу ГХ на ММ ЛШ, в свою чергу, зміна геометрії ЛШ та порушення кардіогемодинамічних показників в отриманих моделях співставляється з поєднаним перебігом ГХ та СС. Аналізуючи дані літератури, ми дійшли висновку, що отримані результати збігаються з уявою про патофізіологічну спільність АГ та ІХС [5], причому гіпертрофія та ремоделювання міокарда є лише одним із аспектів декількох спільних процесів, що об’єднують ці два захворювання [31,46,140].

Тривалий вплив підвищеного АТ викликає компенсаторно-пристосувальну модифікацію функції та морфології судин, що на сьогодні визначено як судинне ремоделювання [10]. Зміни в стінках великих судин при АГ характеризуються зниженням еластичності, виникненням деформацій, що призводить до збільшення діаметру, подовженням та перегинам, що, в сукупності з атеросклеротичним процесом, призводить до потовщення КІМ [13]. На основі цих даних в нашому дослідженні за критерії ремоделювання СА було обрано діаметри судин та величину КІМ. Встановлено, що у хворих на ізольовану ГХ товщина КІМ в ЗСА вірогідно не відрізняється від групи практично здорових осіб, натомість в разі поєднаного перебігу ГХ та СС потовщення КІМ в ЗСА вірогідно вище в порівнянні з контролем та неускладненою ГХ. Схожу тенденцію відмічено для величини КІМ ВСА з наявністю структурних змін у пацієнтів з ізольованою ГХ та збільшенням даного показника залежно від стадії ГХ та СС. У Зов.СА збільшення товщини КІМ відносно контролю було вірогідним лише у хворих з ГХІІІССІІІ. Тобто, за даними власного дослідження, структурні зміни СА найчастіше виявляються у початковому сегменті ВСА, потім за частотою локалізації уражень визначено ЗСА, нарешті, ураження зовнішніх СА виявляються лише у хворих з важкою ГХ та СС. За даними інших досліджень, найбільш часто та найраніше атеросклеротичне ураження СА розвивається у місці біфуркації та в початковому сегменті ВСА, за навності АГ величина КІМ вище, ніж у осіб з нормальним АТ, причому, при прогресуванні АГ відбувається зростання величини цього показника судинного ремоделювання [17]. Це вказує на тісний зв’язок АГ та атеросклерозу та свідчить про те, що раннім маркером атеросклерозу є потовщення КІМ СА в екстракраніальному відділі, що є відображенням структурних змін в стінці судини [13]. З іншого боку, у більшості хворих на АГ суттєву роль у прогресуванні хвороби відіграє зниження пружньоеластичних властивостей судинної стінки [10] з функціональними та морфологічними наслідками. Функціональним проявом цього процесу є підвищення жорсткості магістральних судин [10], морфологічним – їх розширення [13]. Результати власного дослідження свідчать про збільшення діаметрів загальних та внутрішніх СА у хворих як на ізольовану ГХ, так і за наявності ГХ за поєднаного перебігу зі СС, причому ця тенденція для ЗСА та ВСА зберігається навіть в тих випадках, де не виявлялось збільшення величини КІМ. Тобто діаметри судин можна вважати більш раннім проявом судинного ремоделювання за наявності АГ. Звичайно, що в цьому процесі провідне значення відіграють гемодинамічні чинники, коли підвищений АТ сприяє морфологічним змінам внутрішньої еластичної мембрани та еластичного каркасу середньої оболонки [13]. Окрім того, деякі дослідники вказують на те, що на початкових етапах атероматозного процесу ріст бляшки відбувається назовні від ламінарного потоку у великих артеріях [285]. Такий ріст інтими назовні від ламінарного потоку призводить до збільшення калібру судини, в той час як ріст всередину призводив би відразу до різкого обмеження ламінарного потоку – ламінарного стенозу, тому ламінарний стеноз розвивається лише тоді, коли бляшка на 40% зменшує просвіт артерії [36]. Цей процес визначається як позитивне ремоделювання [221,285]. Тому на даний час відкритим залишаться питання, чи є збільшення діаметрів наслідком процесу ремоделювання за наявності АГ, чи це також один із проявів атеросклеротичного процесу. За аналізу власних результатів виявлено прямий достовірний кореляційний зв’язок між діаметрами та величиною КІМ в усіх судинах, які досліджувались, тобто це співставляється з положенням про те, що ці два показника є проявами одного патофізіологічного процесу – судинного ремоделювання. Для більш об’єктивної оцінки ролі ГХ та СС щодо виявлених змін у наших хворих ми визначали міру впливу кожного з цих захворювань для показників структурних змін СА. В усіх отриманих моделях ступінь структурних змін ЗСА, ВСА та Зов.СА у досліджуваних хворих, тобто як величина КІМ, так і діаметри вивчаємих судин, співставлялась, в першу чергу зі СС, ніж з ГХ. А згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів [146,147,161], атеросклеротичні зміни будь-якої некоронарної локалізації повинні розглядатись як еквіваленти ІХС, за яких ризик розвитку несприятливих подій є аналогічним такому за наявності ішемічної хвороби серця [135,196,211]. Окрім того, в численних епідеміологічних дослідженнях товщина КІМ СА використовується як неінвазивний метод для прогнозування атеросклеротичних уражень коронарних артерій [88,101,102,135,137,211]. Аналізуючи показники серцевого та судинного ремоделювання, у обстежених пацієнтів було встановлено прямий достовірний кореляційний зв’язок середньої значимості між ММЛШ, діаметрами та величиною КІМ в ЗСА та ВСА, що підтверджує патофізіологічну спільність між процесами серцевого та судинного ремоделювання. Це збігається з думкою інших дослідників, що, поряд з ремоделюванням ЛШ, судинне ремоделювання можна вважати ще одним спільним процесом, що об’єднує перебіг ГХ та СС [46].

За думкою ряду дослідників вважається, що порушення функції ендотелію є однією із ключових ланок в розвитку та прогресуванні ГХ та ІХС [5,46,105,132,220], також розглядається роль ендотелію в процесах судинного ремоделювання [10,73], досліджуються його маркери при ремоделюванні ЛШ [182,264,321]. Тому важливо визначити прояви ендотеліальної дисфункції та метаболічних порушень у хворих на ізольовану ГХ та у пацієнтів на ГХ за поєднаного перебігу зі СС.

Непошкоджений ендотелій володіє антикоагулянтною та антитромботичною активністю, продукує речовини, що перешкоджають агрегації тромбоцитів та згортанню крові, забезпечує вільний тік крові по судинах [32,105,113,176]. При АГ на ендотелії збільшується напруга зсуву, що сприяє пошкодженню ендотеліального шару та зміні його антитромботичного потенціалу на тромбогенний [10,176]. За аналізу показників ендотеліально-тромбоцитарного гемостазу в нашому дослідженні було встановлено, що при наявності як ізольованої ГХ, так і ГХ зі СС відбувається підвищення показників спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, з більш вираженими змінами у хворих на ГХ з супутньою СС відносно аналогічних показників у хворих з неускладненою ГХ. Час та швидкість тромбоцитарної агрегації не відрізнялись від контролю у хворих на ГХІ, ГХІІ та ГХІІССІІФК, проте вірогідно змінювались у хворих на ГХІІССІІІ та ГХІІІССІІІФК. Це можна пояснити з наступних позицій: за наявності ГХ збільшується механічний тиск на судинну стінку, що створює умови для її “деепітелізації”, при ІХС на тлі атеросклеротичного процесу знижується синтез простацикліну І2 та оксиду азоту, які інгібують адгезію та агрегацію тромбоцитів, збільшується синтез речовин, які активують ендотеліально-тромбоцитарну агрегацію (тромбоксану ТхА2, фактору Віллебранду, ендотеліну-1) [176,270]. При пошкодженні лише базальної мембрани вираженість тромбоцитарної агрегації є незначною, при більш важкому ушкодженні тромбоцити не лише прямують до ушкодженої поверхні, але також виділяють фактори, що сприяють посиленню їх агрегації (зокрема АДФ), а також активують плазмові фактори згортання [148,205,230]. Це пояснює той факт, що в нашому дослідженні за наявності ГХ за поєднаного перебігу зі СС відмічено прогресування порушень ендотеліально-тромбоцитарного гемостазу в порівнянні з пацієнтами на неускладнену ГХ.

Також антикоагулянтний потенціал ендотелію забезпечується синтезом та експресією на цитоплазматичній мембрані ендотеліоцитів тромбомодуліну, який адсорбує тромбін та інгібує протромбіназу шляхом зв’язування Ха фактору [53,128,236]. З системою тромбомодуліну пов’язана система протеїну С – потужного антикоагулянту, який синтезується в печінці, проте реалізує свою активність саме на поверхні ендотелію за рахунок експресії рецепторів протеїну С на поверхні ендотеліоцитів, причому реалізація цього ефекту відбувається в 4 етапи [128,259]. В цих етапах задіяні тромбомодулін, протеїн S та поверхня ендотелію [128]. В нашому дослідженні у більшості хворих на ізольовану ГХ встановлено незначне зниження активності протеїну С щодо контролю. За наявності ГХІІССІІІ у більшості хворих активність фактору знижувалась незначно, проте у 36,6% пацієнтів відбувалось суттєве зниження рівня цього антикоагулянту. У пацієнтів на ГХІІІССІІІ було виділено групи з підвищеною та зниженою активністю протеїну С. Аналізуючи з цього приводу дані літератури ми встановили, що порушення в системі протеїну С можуть бути у двох напрямках: зниження синтезу протеїну С або виникнення перешкод для реалізації його функціональної активності з формуванням протеїн-С резистентності – в даному випадку його плазмова концентрація значно збільшується [127,244]. Забезпечення ефекту протеїну С буде неможливим, якщо на поверхні ендотелію не буде достатньої кількості його рецепторів або не буде адекватної кількості протеїну S [164]. Окрім того, підвищення активності протеїну С може бути компенсаторною реакцією при активації каскаду згортання крові та спрямовано на дезактивацію Vа та VІІІа факторів згортання [164]. Тобто як знижений, так і підвищений рівень протеїну С може бути потенційним ризиком щодо тромбоутворення, тому результати власного дослідження свідчать про зниження антикоагулянтного потенціалу крові та ендотелію, з більш вираженим характером виявлених порушень у хворих з асоційованим перебігом ГХ та СС відносно хворих з ізольованою ГХ. За даними інших дослідників, рівень протеїну С та його активність у хворих ІХС підвищені або відповідають нормі, в свою чергу, на тлі інфаркту міокарда (ІМ) відбувається зниження рівня протеїну С [53].

Окрім протеїну С, який більше пов’язаний з поверхнею ендотелію, до протизгортаючої системи відноситься також АТ ІІІ, який є плазмовим антикоагулянтом [53]. Для забезпечення ефекту АТ ІІІ необхідний його кофактор – гепарин, який синтезується опасистими клітинами та в нормі відсутній в крові [90]. Проте на поверхні ендотелію є значна кількість глікозаміногліканів та глікопротеїнів, які містять гепариноподібні структури, що беруть участь в активації АТ ІІІ та нейтралізації тромбіну [90]. Тобто цей фактор реалізує свої ефекти як у плазмі, так і на поверхні ендотелію [53]. В нашому дослідженні не виявлено змін активності АТ ІІІ у хворих на ізольовану ГХ. Проте, у хворих на ГХІІССІІІФК відмічається тенденція щодо підвищення рівня антитромбіну ІІІ. Вірогідно, підвищення АТ ІІІ є проявом компенсації та направлено на пригнічення каскаду коагуляції шляхом інгібування ІХа, Ха, ХІа, ХІІа факторів згортання та тромбіну [90].

На наступному етапі проводився аналіз факторів, що відносяться до згортаючої системи плазми крові – фібриногену та ХІІІ фактору. І, хоча при співставленні досліджуваних груп хворих, не встановлено змін щодо показників фібриногену, його підвищення асоціюється зі структурними змінами СА. По-перше, встановлено тенденцію щодо підвищення середнього рівня фібриногену у хворих з наявністю структурних змін СА. По-друге, дане положення було підтверджено після проведення багатофакторного експерименту, завдяки чому встановлено достовірну залежність щодо змін рівня фібриногену (р<0,001) на тлі структурних змін СА. Схожу тенденцію встановлено для ХІІІ фактору – при відсутності залежності від діагнозу хворих встановлено тенденцію щодо підвищення показника у хворих зі структурними змінами СА, що підтверджується в багатофакторному експерименті, де визначено вірогідний ступінь змін (р=0,002) ХІІІ фактору за наявності потовщення КІМ СА. Аналізуючи дані різних епідеміологічних досліджень ми виявили, що фібриноген визнаний як предиктор кардіоваскулярного ризику (AtheroGene) [284], проте в дослідженні MONICA це положення доведено лише для чоловіків [317]. Щодо підвищення рівня фібриногену на тлі структурних змін СА, то власні результати співставляються з Edinburgh Artery Study, в якому встановлено роль фібриногену як фактору ризику щодо периферичних судинних ускладнень [295].

Окрім співвідношення факторів згортання та протизгортання для забезпечення нормального кровотоку має значення активність системи фібринолізу. Фібринолітична система розглядається як система природного протитромботичного захисту [176,179]. Розрізняють зовнішній та внутрішній шляхи активації фібринолізу [235]. В нашому дослідженні вивчались показники, які характеризують зовнішній шлях активації фібринолізу (потенційна активність плазміногену - ПАП) та його внутрішній шлях (ХЗФ, СФА, НФА, ФФА). Участь ендотелію в забезпеченні фібринолітичних процесів полягає в його участі в системі зовнішньої активації плазміногену, тому що цей шлях активується одночасно з системою згортання крові і ключовим моментом цього процесу є пошкодження ендотеліальних клітин [235]. Роль ендотелію в цьому процесі розглядається з двох протилежних позицій: 1) активації фібринолізу за рахунок по-перше, синтезу тканинного активатору плазміногену, який перетворює плазміноген в плазмін, а під впливом плазміну відбувається розщеплення фібрину, по-друге, шляхом синтезу урокінази, яка руйнує позаклітинний матрикс тканин та створює умови для міграції клітин 2) пригніченні фібринолізу шляхом синтезу інгібітору активатора плазміногену [247]. За результатами власного дослідження встановлено, що за наявності як ізольованої ГХ, так і ГХ за поєднаного перебігу зі СС відбувається вірогідне (р<0,05) зниження ПАП. У зовнішньому, ендотелійзалежному, каскаді активації активність ПАП залежить від співвідношення тканинного активатору та інгібітору активатора плазміногену, тому зниження ПАП є наслідком переважання інгібітору. Тобто на основі отриманих даних можна зробити висновок про зниження фібринолітичного потенціалу ендотелію як у хворих на ізольовану ГХ, так і ГХ асоційовану зі СС. Окрім того, відмічено тенденцію до зниження ПАП у хворих з ГЛШ щодо хворих без ГЛШ. За даними ряду досліджень встановлено, що високий рівень інгібітору плазміногену-1 (PAI-1) є фактором ризику щодо пошкодження серцевого м’язу [182] та розвитку ІМ [267], тому визначений як предиктор прогресування кардіоваскулярних захворювань [151]. Одночасно зі зниженням ПАП, який опосередковано відображає зовнішній шлях активації фібринолізу, в нашому дослідженні встановлено підвищення показника ХЗФ, СФА, ФФА та НФА, що є показниками внутрішнього шляху активації. ХЗФ вірогідно підвищувався в порівнянні з контролем як у хворих на ізольовану ГХ, так і за поєднаного перебігу ГХ та СС, без вірогідної міжгрупової різниці. Тобто у хворих на ГХ та ГХ, асоційовану зі СС, спостерігається зниження зовнішнього, ендотелійзалежного фібринолізу та підвищення фібринолітичної активності за внутрішнім, незалежним від ендотелію шляхом. За наявності структурних змін СА, на противагу підвищеного рівня фібриногену, відмічається зниження СФА (р=0,02), НФА (р=0,08) та тенденція до зниження ФФА (р>0,05). Отримані у власному дослідженні результати є цілком закономірними та підтверджуються даними інших дослідників, які розглядають фібринолітичну систему не лише як засіб природного протитромботичного захисту, але як систему, що бере участь в прогресуванні атеросклеротичного процесу [179], що визначає цю систему як один із факторів ризику ІХС [179,247].

Враховуючи, що, фібриноліз є, фактично, ланкою системного протеолізу, на наступному етапі було проведено аналіз протеолітичної активності плазми за азоальбуміном, азоказеїном та азоколом у хворих на неускладнену ГХ та ГХ за поєднаного перебігу зі СС. Оскільки протеолітична система задіяна в багатьох патофізіологічних процесах [165], зокрема, підвищення протеолітичної активності сприяє порушенню цілісності ендотеліального шару та може спричиняти деструктивні зміни сполучнотканинного матриксу [192,200], ми вважали більш доцільним розглянути зміни протеолітичної активності через призму ураження органів-мішеней. Так, при формуванні вогнища атеросклеротичного ураження відбувається міграція проліферуючих гладеньком’язевих клітин із медіального шару судини в інтиму через екстрацелюлярний матрикс та внутрішню еластичну мембрану [192]. Однією з умов цієї міграції є розчинення екстрацелюлярного матриксу металопротеїназою, яка являє собою білок із протеолітичною активністю щодо еластичних та колагенових волокон [192]. Дане положення співпадає з результатами власного дослідження, в якому встановлено підвищення деградації низькомолекулярних білків за азоальбуміном у хворих зі структурними змінами СА [165]. Також розглядається роль протеолізу в процесах ремоделювання ЛШ [182,200]. При розвитку ремоделювання ЛШ відбувається витончення його стінок, чому сприяє активація матриксних металопротеїназ в міокарді [182]. Ці ферменти розчиняють колагенові волокна позаклітинного матриксу, що призводить до його деградації [192,200]. Наведені дані можна порівняти з результатами нашого дослідження, де встановлено вірогідне підвищення лізису високомолекулярних білків за азоказеїном у хворих з ГЛШ, з найбільш вираженими змінами за наявності концентричної геометрії ЛШ. Тобто одним із аспектів підвищення протеолітичної активності у хворих на ГХ та ГХ зі СС у власному дослідженні може бути роль протеаз в процесах серцевого та судинного ремоделювання. У іншому дослідженні встановлено потенційну роль протеази ADAMTS-1 (a disintegrin and metalloptotease with thrombospondin motif type I) в процесах проліферації та міграції гладеньком’язевих клітин аорти та СА [194]. Також відмічено, що порушення співвідношення протеаз може призводити до прогресування росту атеросклеротичних бляшок, і може виявлятись як в прогресуванні атеросклеротичного процесу та розвитку судинного ремоделювання, так і в дестабілізації атеросклеротичних бляшок, індукуючи розвиток гострого коронарного синдрому [39,165].

Колатеральний кровотік є важливим компенсаторним фактором за наявності ІХС [110,252,275]. Невідповідність колатерального кровотоку є передумовою для прогресування ІХС [159,252]. При підвищеній потребі міокарда в кисні недостатньо розвинені колатералі не компенсують дефіцит міокардіального кровотоку, що сприяє ішемії міокарда [110,159]. За рахунок ангіогенезу із ендотеліоцитів та перицитів капілярів можливо формування субендокардіальних колатералей [150,177,277]. Найбільш важливе значення в цьому процесі має судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), рівень якого, фактично, характеризує проліферативну активність ендотелію [150,173]. За аналізу вмісту VEGF-165 у власному дослідженні за наявності ГХ зі СС, було встановлено вірогідно більш низький рівень VEGF-165 щодо контролю як в цілому по групі хворих з ГХ та СС, так і залежно від класу важкості стенокардії, зі зменшенням рівня фактора при стенокардії більш високого функціонального класу. Опосередковано можна припустити, що одним з факторів розвитку важкості ішемії у досліджуваної групи пацієнтів є недостатній розвиток коронарних колатералей внаслідок зменшення виділення судинного ендотеліального фактора росту. Отримані дані можна порівняти з результатами інших досліджень, в яких, за співставлення даних коронароангіографії та плазмового рівня васкулоендотеліального фактора росту виявлено вірогідно більш високу концентрацію VEGF у хворих з добре розвинутими колатералями в співставленні з хворими зі слабким розвитком коронарних колатералей [223,243,252*,*277]. Окрім того, в нашому дослідженні встановлено зворотній кореляційний зв’язок середньої значимості між VEGF-165 та ММЛШ (r=-0,34, р=0,09). Ми знайшли схожі дослідження лише на тваринних моделях, де на експериментальній моделі у мишей було встановлено, що вміст ізоформи VEGF120 (VEGF-A), навпаки, зростав на тлі розвитку гіпертрофії міокарда [160]. Інші автори вказують, що ангіогенез збільшується за наявності адаптивного збільшення лівого шлуночка, проте знижується якщо ремоделювання набуває патологічного характеру [189,279]. Тобто за нормальних умов повинна бути відповідність капілярного кровотоку та потреб міокарда [110]. Якщо ж розвиток артеріолярної сітки не відповідає росту кардіоміоцитів, то виникає відносний дефіцит кількості артеріол в гіпертрофованому міокарді, таким чином, неадекватний ріст коронарної мікросудинної ланки знижує перфузію міокарда в гіпертрофованому серці [279]. В ряді досліджень вказано на роль ростових факторів в розвитку судинного ремоделювання, рості та дестабілізації атеросклеротичної бляшки за рахунок стимуляції vasa vasorum[70,154,206,215], в інших відмічено [183,213], що застосування ангіогенних факторів не прискорює атеросклероз, а на тваринній моделі продемонстровано вірогідне зменшення потовщення інтими після введення VEGF внаслідок прискорення реендотелізації [297]. Слід відмітити численність ростових ангіогенних факторів, яке включає кілька сімейств (VEGF, FGF, ANG, TGF та ін.) [150]. З них лише сімейство VEGF включає 5 класів, і лише в клас VEGF-1 відносяться 4 ізоформи [150]. Питання про те, які з цих факторів приймають участь в прогресуванні атеросклеротичного процесу, а які сприяють розвитку коронарних колатералей залишається на даний момент відкритим. Вважається, що для розвитку атеросклеротичної бляшки більш вагоме значення мають тромбоцитарний фактор росту (platelet-derived growth factor, PDGF, TGF) та фактор росту фібробластів (FGF) [184]. За результатами власного дослідження кореляційний зв’язок між VEGF-165 та величиною КІМ СА був слабким, від’ємним, недостовірним (r від -0,12 до -0,28, р>0,05).

На наступному етапі проводився аналіз ліпідного спектру плазми крові у хворих на ізольовану ГХ та на ГХ за поєднаного перебігу зі СС. Встановлено значне збільшення рівня ХС та β-ЛП (p<0,01) як у хворих з неускладненою ГХ, так і за наявності ГХ зі СС. Окрім того, вміст β-ЛП був більш високим у пацієнтів на ГХ зі СС щодо хворих з ізольованою ГХ. Роль порушень ліпідного обміну (гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїдемії) доведено в багатьох дослідженнях, причому підвищення рівня ХС є незалежним фактором ризику розвитку ІХС як у чоловіків, так і у жінок [122,239]. Встановлено прямий зв’язок між смертністю від ССЗ та підвищенням рівня ХС. Підвищення рівня ХС на 10% збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань на 20-30% [122].

Основними гемодинамічними факторами, що визначають величину АТ у хворих на АГ є: хвилинний об’єм крові, загальний периферичний опір резистивних судин, еластичний опір великих судин, об’єм крові та в’язкість крові [117,140]. В’язкість крові залежить від співвідношення процесів згортання-протизгортання, а також від вмісту еритроцитів та їх функціональних властивостей [23]. Дослідження реологічних властивостей еритроцитів за допомогою фільтраційних методів показало, що у хворих на ізольовану ГХ та ГХ за поєднаного перебігу зі СС відбувається значне зменшення ІДЕ (р<0,001) та КВЕС (р<0,05), без вірогідної різниці від діагнозів хворих, тобто на зміну функціональних властивостей еритроцитів впливає, в першу чергу, наявність ГХ. Отримані результати можна розглядати з різних позицій: по-перше на тлі підвищеного АТ внаслідок спазму дрібних артеріол виникають мікроциркуляторні розлади, які створюють умови для підвищеного травмування еритроцитів, по-друге, здатність до деформації значно залежить від стану мембран еритроцитів, а підвищення пероксидного окиснення білків супроводжується деструкцією ліпідного бішару еритроцитів [23]. Реорганізація мембран еритроцитів, зокрема їх білкової фази, може змінювати його зв’язуючу, транспортну та регулюючу функції [23]. В результаті зміни форми та стійкості еритроцитарних мембран можливе руйнування еритроцитів [23]. Гемоглобін, який вивільняється під час гемолізу, має вазоконстрикторну дію, що викликає додаткове погіршення стану мікроциркуляції [23]. Також при руйнуванні еритроцитів можуть вивільнятись фактори гемокоагуляції: тромбопластичний фактор еритроцитів (еритроцитин), антигепариновий, тромбіноподібний [23]. Збільшення в’язкості крові при порушенні реологічних властивостей еритроцитів призводить до уповільнення кровотоку, підвищення периферичного опору судин та спричиняє розвиток тканинної гіпоксії [23].

Клінічне значення зниження підвищеного АТ має величезну доказову базу [2,97,98,117,282,305,306,316]. Цей принцип відображений в усіх міжнародних рекомендаціях [56,61,143,146], де підкреслюється важливість раннього виявлення ГХ та агресивного зниження АТ до цільових значень. Окрім того, увага дослідників спрямована не лише на оцінку антигіпертензивних ефектів, але й вивчення додаткових протективних властивостей препаратів [22]. З урахуванням важливої ролі в патогенезі ГХ та ІХС “метаболічного профілю” (гіпер-, дисліпідемії) та дисфункції ендотелію постає питання про можливість підвищення ефективності профілактики ІХС у хворих на АГ шляхом застосування “нових” антигіпертензивних препаратів, метаболічно нейтральних або таких, які мають позитивний вплив на функцію ендотелію, стан серцевого та судинного ремоделювання [4]. І, якщо на початку формування засад доказової медицини, порівняння ефекту проводилося в співставленні з “плацебо”, то в сучасних дослідженнях тестуємий препарат порівнюють з іншим препаратом (“head-to head”), ефективність якого було доведено раніше [22].

Відповідно рекомендаціям [61,143,144,312] було обрано і стратегію лікування наших хворих. В якості препаратів 1-го ряду були обрані бісопролол та лерканідипін, як такі, що рекомендовані до застосування у хворих з поєднаним перебігом ГХ та СС [61,144]. З метою вивчення ефективності антигіпертензивної терапії були сформовані групи хворих, які вірогідно не відрізнялись за віковим та статевим розподілом, з наступними діагнозами: 43 пацієнти на ГХІІССІІФК (бісопролол отримували 27 хворих, лерканідипін – 16) та 41 хворий на ГХІІССІІІФК (з них базисну терапію бісопрололом отримували 26 чол., лерканідипіном – 15 чол.).

Антигіпертензивна дія обох препаратів була досить суттєвою, без вірогідної різниці між ступенем зниження САТ та ДАТ (р>0,5), з більш вираженою тенденцією лерканідипіну щодо зниження САТ. Переважний вплив лерканідипіну на САТ відмічено також в інших дослідженнях [4,54,87,89,116,262]. Зважаючи на той факт, що сучасне дослідження рекомендовано проводити на засадах доказової медицини [22,72], і на більшість питань, що постають перед клініцистами можна отримати відповідь, виходячи з частоти клінічних подій в тій чи іншій ситуації, ефективність призначеного лікування оцінювалася, по-перше, методом середніх величин, по-друге, шляхом підрахунку частоти отриманого ефекту, що виражається вірогідністю ефекту [72]. Ці ж автори вважають, що для оцінки ефекту лікування потрібно виражати результати дослідження різними способами [72]. Так, ефективне зниження САТ до цільових значень (140 мм. рт. ст. та менше) на тлі застосування бісопрололу відмічено у 74% пацієнтів, лерканідипіну – 73,6%, абсолютний антигіпертензивний ефект, коли рівень САТ знижувався, проте не досягав цільових значень складав 100% в обох препаратів. Отримані результати знаходять своє підтвердження в результатах контрольованих досліджень по вивченню цих препаратів [5,54,84,87,106,126,168]. Через 4 тижні після початку лікування цільовий рівень АТ на тлі лікування лерканідипіном досягається від 63,3 [4] до 75% [54]. Бісопололу – від 39 [168] до 82 [106]-89 [103]% Тобто обидва препарати мають високу ефективність щодо зниження АТ. Антигіпертензивна дія бісопрололу асоціюється з пригніченням вивільнення реніну, утворення ангіотензину ІІ та альдостерону через блокаду β1-адренорецепторів у юкстагломерулярних клітинах нирок, а також зі зменшенням центральної вазомоторної активності [143]. Лерканідипін блокує повільні кальцієві канали L-типу та надходження кальцію в гладеньком’язеві клітини, завдяки чому розширюються артерії та артеріоли, зменшується загальний периферичний опір, а дія через α1-субодиницю каналу забезпечує поступовість дії та можливість контролю АТ впродовж 24 годин [9].

Згідно Європейських рекомендацій по профілактиці, діагностики та лікування АГ при лікуванні даної патології потрібно “…не лише знизити АТ до ціольового рівня, але й впливати на всі фактори ризику, що модифікуються: паління, дисліпідемію, гіперглікемію, ожиріння та ін.” [144,146]. В документі аналізується зв’язок ураження органів-мішеней з ризиком серцево-судинних ускладнень. В клінічних трайлах [2,22,111,167,253,261,273,320] органопротекція розглядається як окрема мета при лікуванні АГ.

Після оцінки впливу препаратів на параметри ремоделювання ЛШ в нашому дослідженні можна відмітити більш виражений ефект бісопрололу щодо ММ ЛШ та ВТСЛШ в співставленні з лерканідипіном. Це стосується як кількісних показників ІММ, так і вірогідності очікуваних ефектів, де за застосування бісопрололу ММ зменшувалась у 78,7% хворих, відповідно у лерканідипіну – у 66,7% хворих. Останній невірогідно зменшував величину ММ та ІММ. Ефективність бісопрололу щодо ремоделювання ЛШ доведено в багатьох дослідженнях [21,141,219,307]. Значно менше даних про вплив лерканідипіну на ГЛШ [40]. В одному дослідженні відмічено невірогідне зменшення ММ ЛШ впродовж 6 місяців лікування лерканідипіном [117]. Патогенетичні механізми впливу бісопрололу та лерканідипіну на цей процес можна розподілити на гемодинамічні та негемодинамічні (нейрогуморальні). Гемодинамічний механізм полягає в зниженні перед- (лерканідипін) та післянавантаження (лерканідипін та бісопролол) на серце [38,143]. Негемодинамічний ефект лерканідипіну реалізується через кальцієвий механізм – відновлення чутливості Са-АТФ-ази сприяє зменшенню внутрішньоклітинного накопичення кальцію, покращує синтез АТФ у мітохондріях і, як наслідок, зменшується пошкодження та апоптоз кардіоміоцитів, що сприяє зворотньому розвитку ремоделювання [38]. Вплив бісопрололу полягає в зменшенні кардіотоксичних ефектів катехоламінів, зниженні синтезу ангіотензину ІІ, окрім того, тут також задіяний кальцієвий механізм [143]. Окрім того, позитивним був вплив препаратів на систолічну функцію та кінцеві об’єми ЛШ. Отримані дані знаходять своє підтвердження в інших дослідженнях [21,35,141,304], де вказується, що при тривалому лікуванні бісопролол знижує КДО та КСО ЛШ, підвищуючи ФВ. Позитивний вплив бісопрололу на морфологічні та функціональні характеристики ЛШ є одним із найбільш важливих, які визначають його ефективність щодо зменшення смертності, виникнення ускладнень, покращення якості життя у хворих на ХСН [218].

В останніх епідеміологічних дослідженнях [96,101,102,135,185,196] доведено, що, окрім ГЛШ, окремим фактором ризику за наявності АГ є потовщення КІМ великих артерій, тому на даний час розглядається питання про включення судин до окремої мети органопротекції [10]. Достатнім аргументом є те, що артеріальні судини – це основний “морфологічний плацдарм”, де формується АГ [10]. Важливою властивістю антигіпертензивного препарату є здатність знижувати АТ не лише за рахунок периферичного опору, але й за рахунок підвищення еластичності судинної стінки та уповільнення процесів судинного ремоделювання [10]. В нашому дослідженні доведено вплив бісопрололу та лерканідипіну на величину КІМ та діаметри СА. Терапевтична вірогідність впливу препаратів на величину КІМ була найбільшою у ВСА, не мала переваги у певного з них, і складала 54,0% для бісопрололу та 56,7% для лерканідипіну, у ЗСА та Зов. СА ефективність лерканідипіну переважала вірогідність впливу бісопрололу. В ряді досліджень вказується, що застосування бісопрололу покращує показники еластичності артеріальної стінки [82,250]. В іншому дослідженні вказується [103], що бісопролол при одноразовому застосуванні не має вірогідного впливу на діаметри плечових та СА. Властивість уповільнювати потовщення КІМ СА серед антагоністів кальцію було продемонстровано у ніфедипіну GITS в порівнянні з ко-амілозидом [280], лацидіпіну в порівнянні з атенололом [318,319,320]. За результатами доклінічних випробувань лерканідипін виявляє антиатерогенний потенціал, який не залежить від антигіпертензивного ефекту [124]. В нашому дослідженні середні показники діаметрів СА після 12-тижневого лікування лерканідипіном або бісопрололом зменшувались недостовірно (р>0,05), проте частота даного ефекту переважала вірогідність впливу препаратів на величину КІМ СА. Зважаючи на те, що патогенетичні шляхи впливу антигіпертензивної терапії можна розподілити на гемодинамічні та негемодинамічні, то отримані результати можна пояснити з позицій гемодинамічних та негемодинамічних ефектів. Основним гемодинамічним ефектом обох препаратів є зниження АТ за рахунок плейотропних механізмів, які є різними для лерканідипіну та бісопрололу, за рахунок чого зменшується тиск на стінку судини, до негемодинамічних ефектів можна віднести вплив на метаболічний профіль крові, процеси міграції та проліферації клітин судинної стінки, кальційзалежний захисний механізм в міокарді, антиагрегаційний, антиоксидантний ефекти тощо [4,9,38,47,52,242]. Вірогідно, зменшення діаметрів СА є, в першу чергу, наслідком гемодинамічного (антигіпертензивного) ефекту та зменшення тиску крові на стінки судин. Абсолютні терапевтичні ефекти препаратів щодо зниження САТ в нашому дослідженні співставляються з вірогідністю зменшення діаметрів СА. Вплив на величину КІМ залежить, найімовірніше, від негемодинамічних ефектів препаратів, хоча не можна повністю відокремити ці два механізми.

Ендотелій є точкою прикладання, де поєднується вплив гемодинамічних та негемодинамічних факторів [5,10,29]. Тому однією із задач нашого дослідження було встановити вплив лерканідипіну та бісопрололу на функцію ендотелію у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС. Згідно з власними результатами, лерканідипін та бісопролол покращували показники судинно-тромбоцитарного гемостазу з переважанням впливу на певні ланки цієї системи. Отримані дані підтверджуються даними літератури. Зокрема, відносно впливу β-блокаторів на агрегацію тромбоцитів вказується в “Консенсусі щодо застосування блокаторів β-адренергічних рецепторів” [143]. В дослідженні Kirsten R., Neff J., Heintz B. (1986 р.) відмічено, що застосування бісопрололу в дозах 10-20 мг зменшує щільність α2-адренорецепторів на мембранах тромбоцитів. Інші автори розглядають позитивний вплив антагоністу кальцію амлодипіну на параметри тромбоцитарної агрегації та морфологію тромбоцитів [242]. Вірогідно, вплив лерканідипіну та бісопрололу на параметри судинно-тромбоцитарно гемостазу також має гемодинамічні та негемодинамічні передумови. При зниженні АТ зменшується напруга зсуву [45] на поверхні ендотелію, що сприяє збереженню цілісності ендотеліального шару, покращуючи його антиагрегантну функцію. Не виключено також прямий ефект впливу досліджуваних препаратів на показники тромбоцитарної агрегації – лерканідипіну через кальціевий механізм, бісопрололу – через зменшення експресії α2-адренорецепторів [143,242]. Можливо, саме поєднанням гемодинамічних та негемодинамічних факторів визначається досить висока вірогідність терапевтичних ефектів відносно параметрів тромбоцитарного гемостазу як лерканідипіну, так бісопрололу, що підтверджено в нашому дослідженні.

З інших показників, що характеризують функцію ендотелію можна відмітити позитивний вплив препаратів на антикоагулянту активність ендотелію через нормалізацію вмісту протеїну С, а також на його фібринолітичну активність шляхом підвищення потенційної активності плазміногену. Вплив бісопрололу на ендогенну фібринолітичну активність вивчався в інших дослідженнях [271], де препарат підвищував вміст тканинного активатору плазміногену та зменшував активність інгібітору активатору плазміногену-1. Відносно блокаторів кальцієвих каналів дані літератури були дещо суперечливими: застосування амлодипіну впродовж 4-х тижнів спричиняло невірогідне підвищення інгібітора активатору плазміногену-1 [248], проте 12-тижнева терапія сприяла його зниженню, що покращувало фібринолітичну активність ендотелію [265], в іншому трайлі вказується на тенденцію щодо покращення фібринолітичної активності ендотелію після 8-тижневого лікування лерканідипіном [222]. Тобто власні результати є цілком закономірними, тому що вірогідність ефекту бісопрололу, направленого на підвищення потенційної активності плазміногену складає 72,3%, а лерканідипіну – лише 51,2%. Це ще раз підтверджує положення про те, що оцінка хвороб та їх наслідків через показник частоти – необхідна складова кількісного підходу щодо прийняття клінічних рішень [72]. Тому що значне покращення у половини пацієнтів може зумовлювати достовірну зміну середньої величини, проте у інших 50% пацієнтів показник може не змінюватись або погіршуватись, тобто в даному випадку препарат має лише 50% ефективність і клінічне рішення в даному випадку повинно прийматись з обережністю. Так, рівень фібриногену у наших хворих невірогідно знижувався за застосування обох препаратів, що співпадає з даними інших авторів [222] проте вірогідність цього ефекту складала 78,6% для бісопрололу та 83,3% для лерканідипіну.

Внаслідок ендотеліальної дисфункції може зменшуватись відповідь ендотелію на гіпоксію та знижуватись продукція ангіогенних факторів [159]. Стратегія щодо підсилення відповіді ендотеліальних клітин синтезом ангіогенних факторів на гіпоксію і є метою терапевтичного ангіогенезу [95,159,260,277]. У власному дослідженні встановлено, що застосування як лерканідипіну, так і бісопрололу, підвищує рівень фактору ангіогенезу (VEGF-165). Аналізуючи з цього приводу дані літератури ми виявили дві протилежні позиції. В одних клінічних дослідженнях терапевтичного ангіогенезу у хворих з важкою стенокардією вказується, що дана стратегія сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, зменшенню ангінальних симптомів та покращує перфузію лівого шлуночку [180]. В інших великих дослідженнях внутрішньокоронарне або внутрішньовенозне введення рекомбінантних ангіогенних білків не покращувало перебіг стенокардії [159]. Проте до цих даних слід відноситись критично, тому що всі вони є фазою І клінічних випробувань, з малою кількістю пацієнтів, часто плацебо-неконтрольовані [180].

Одним із наслідків антигіпертензивної терапії лерканідипіном та бісопрололом було покращення морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі СС. Схожий ефект отримано в іншому трайлі [210], де встановлено, що покращення реологічних властивостей еритроцитів має прямий зв’язок з ефективним зниженням АТ.

Однією з важливих вимог до антигіпертензивних препаратів є їх метаболічна нейтральність. Результати цілого ряду трайлів [226,268,261], в тому числі і нашого дослідження довели не лише метаболічну нейтральність вивчаємих препаратів, але й позитивний ефект на ліпідний обмін у за рахунок зниження рівня ХС та β-ЛП. І, хоча зміни середньої величини були недостовірними, вірогідність даного ефекту як за застосування бісопрололу, так і лерканідипіну була досить високою. Отримані результати є цілком закономірними, тому що деякі автори відмічають, що бісопролол не має вірогідного впливу на показники ліпідного обміну [268], інші вказують на неочікуване зниження ХС та ЛПНЩ при застосуванні препарату [156]. Інформацію про відповідний ефект лерканідипіну знайдено в кількох трайлах [246,261], де відмічено зниження ХС впродовж 6 місяців антигіпертензивної терапії.

Тобто, як лерканідипін, так і бісопролол, окрім основних – антигіпертензивного та антиішемічного, виявляють плейотропні ефекти, хоча не слід перебільшувати значення тих чи інших клінічних наслідків. Так само, як і не всі виходи є метою лікування. Деякі ефекти можна розглядати в якості клінічно значимих лише за наявності прямого причинно-наслідкового зв’язку. Якщо ж вихід лікування неможливо пов’язати з певним наслідком, то ця інформація не повинна використовуватись для оцінки лікування, хоча може бути важливою та корисною для оцінки патогенезу захворювання [72].

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі вирішене актуальне завдання кардіології щодо оптимізації лікування хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією з урахуванням особливостей ендотеліальної дисфункції, наявності гіпертрофії лівого шлуночка та атеросклеротичних уражень сонних артерій шляхом диференційованого застосування блокатора кальцієвих каналів лерканідипіну та β-блокатора бісопрололу.

1. Встановлено, що за поєднаного перебігу ГХ та стабільної стенокардії в порівнянні з аналогічними групами хворих без стабільної стенокардії зміни маси міокарда (p<0,01), індексу маси міокарда (p<0,01) та відносної товщини стінок лівого шлуночка (p<0,01) є більш вираженими. Гіпертрофія лівого шлуночка є не лише адаптивним механізмом, але й фактором несприятливого прогнозу у хворих на гіпертонічну хворобу за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією, про що свідчить зворотня кореляційна залежність фракції викиду та маси міокарда лівого шлуночка (r=-0,27, p=0,02).
2. У хворих на ГХ зі стабільною стенокардією спостерігається більш значне ураження стінки судин, що виявляється в потовщенні комплексу інтима-медіа загальних (р1-3<0,05), внутрішніх (p<0,05) та зовнішніх сонних артерій (р1-3<0,05). Збільшення діаметру внутрішніх сонних артерій у пацієнтів із асоційованим перебігом ГХ та стенокардії (р<0,05) та у хворих на неускладнену ГХ (р<0,05) можна вважати ранньою ознакою судинного ремоделювання. У пацієнтів із ГХ, асоційованою зі стабільною стенокардією та у хворих на ГХ без стенокардії спостерігається прямий кореляційний зв’язок між масою міокарда лівого шлуночка, величиною комплексу інтима-медіа та діаметрами загальних та внутрішніх СА (r=0,24-0,50, p<0,05). Маса міокарда ЛШ переважно залежить від наявності ГХ (37,9%, p<0,001), а структурні зміни сонних артерій - від супутньої стабільної стенокардії (38,0-46,1%, p<0,001).
3. Негемодинамічними механізмами прогресування гіпертонічної хвороби з супутньою стабільною стенокардією є зміни функціонального стану ендотелію: погіршення здатності ендотеліальних клітин до регенерації та утворення нових судин (зниження рівня фактора росту судинного ендотелію, p<0,05), зниження антикоагулянтної та фібринолітичної активності (підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, скорочення часу агрегації, порушення в системі протеїну С, зниження потенційної активності плазміногену, p<0,05).
4. Суттєвими факторами, що несприятливо впливають на перебіг гіпертонічної хвороби зі стенокардією напруги є неконтрольоване підсилення протеолізу (зростання інтенсивності лізису високо-, низькодисперсних білків та колагену), порушення ліпідного обміну (збільшення вмісту в крові холестерину та β-ліпопротеїнів) та зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів (зниження індексу деформабельності еритроцитів та зростання коефіцієнту в’язкості еритроцитарної суспензії).
5. У хворих на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією за застосування лерканідипіну та бісопрололу спостерігається зворотний розвиток ремоделювання лівого шлуночка (зменшення маси міокарда та відносної товщини стінок лівого шлуночка), атеросклеротичного ураження сонних артерій (зменшення комплексу інтима-медіа), покращення функціонального стану ендотелію (підвищення рівня фактора ангіогенезу, потенційної активності плазміногену, рівня протеїну С, зниження здатності тромбоцитів до агрегації – спонтанної та АДФ-індукованої, подовження часу агрегації та зменшення швидкості), покращення морфофункціональних властивостей еритроцитів (підвищення індексу деформабельності еритроцитів, зниження коефіцієнту в’язкості еритроцитарної суспензії) та метаболічого профілю крові (зниження рівня холестерину та β-ліпопротеїнів).
6. Бісопролол, у порівнянні з лерканідипіном, при гіпертонічній хворобі зі стабільною стенокардією більш інтенсивно сприяє зворотньому розвитку ремоделювання лівого шлуночка (зменшення маси міокарда та відносної товщини стінок лівого шлуночка), однак лерканідипін ефективніше впливає на структурні зміни сонних артерій (зменшення величини комплексу інтима-медіа та діаметру судин).
7. Застосування лерканідипіну, в порівнянні з бісопрололом, супроводжується більш вірогідним впливом на проліферативну (підвищення вмісту в крові фактора ангіогенезу) та антикоагулянтну (збільшення рівня протеїну С та зниження агрегаційної здатності тромбоцитів) функції ендотелію, проте бісопролол вираженіше покращує фібринолітичну активність (підвищення потенційної активності плазміногену), тому вибір препаратів для лікування хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою стенокардією напруги необхідно проводити індивідуально, з урахуванням впливу лікарських засобів на функціональний стан ендотелію, структурні зміни сонних артерій, параметри ремоделювання лівого шлуночка.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІІ**

1. Для визначення прогнозу гіпертонічної хвороби та гіпертонічної хвороби за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією у схемі обстеження доцільно включати ЕхоКГ та кольорове дуплексне сканування екстракраніальних судин і при виборі терапії надавати перевагу препаратам із органопротекторними властивостями.
2. Збільшення діаметрів внутрішніх сонних артерій слід вважати ранньою ознакою судинного ремоделювання.
3. Прогностично несприятливими критеріями прогресування уражень органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу зі стабільною стенокардією слід вважати наступні прояви ендотеліальної дисфункції: зниження рівня фактора ангіогенезу, потенційної активності плазміногену, підвищення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та зсуви в системі протеїну С.
4. У хворих на ГХ зі стабільною стенокардією рекомендовано використовувати бісопролол за схемою титрування 2,5-5-10 мг упродовж 12 тижнів із метою досягнення антигіпертензивного та антиішемічного ефектів, зменшення маси міокарда ЛШ та покращення функціонального стану ендотелію.
5. Призначення лерканідипіну в дозі 5-10-20 мг на добу впродовж 12 тижнів за умов досягнення цільового рівня АТ має позитивний вплив на структурні зміни СА, підсилює здатність ендотелію до регенерації та його антикоагулянтний потенціал у хворих на ГХ за поєднаного перебігу зі стабільною стенокардією.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Амосова Е. Н., Андреев Е. В., Руденко Ю. В. и др. Пробы с дозированной физической нагрузкой. Рекомендации американского кардиологического колледжа и американской ассоциации кардиологов (2002 г.). Часть ІІ. // Серце і судини.–2006.-№4.-С.13-24.
2. Амосова Е.Н. Возможности снижения цереброваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Серце і судини.-2006.-№3.-С.11-17.
3. Амосова Е.Н., Ткаченко Л. А. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Основные положения рекомендаций Европейского кардиологического общества, 2006. Часть І. // Серце і судини.-2007.-№1- С.14-29.
4. Амосова К.М., Яременко О.Б., Ковганіч Т.О. Ефективність та переносимість препарату лерканідипіну в лікуванні хворих із м’якою та помірною артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. ж.– 2004.- №3.
5. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Шапошнікова Ю.М. та ін. Стан функції ендотелію при гіпертонічній хворобі в поєднанні з ішемічною хворобою серця. // Серце і судини.- 2006.- №3.-С. 50-54.
6. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интепретация // Укр. мед. часопис.–2005.–Т.46, №2.–С.113-119.
7. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.– М.: Ньюдиамед-АО, 2001.– 295 С.
8. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н. О новых подходах к мониторингу антитромботических средств // Клин. фармакол. и терапия – 2005.– №3.– С.51-53.
9. Беловол А.Н. Сравнение гемодинамических и антиишемических эффектов антагонистов кальция третьего поколения у пациентов c артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. ж.–2005.-№2.-С. 42-47.
10. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии// Consilium medicum. Болезни сердца и сосудов.-2006.-Т.1, №3. http://www.consilium-medicum.com/media/bss/
11. Вакалюк І.П., Юсипчук У.В. Дисфункція ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію та оптимізація ефектів інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту застосуванням глутаргіну // Галицький лік. вісник.-2006.-Т.13,№2-С.10-12.
12. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // Укр. кардіол. ж.-2006.-№5.
13. Гаман С.А., Балахонова Т.В., Синицын В.Е. и др. Структурные и функциональные изменения коронарных и сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца // Терапевт. арх.–2005.-№4.–С.15-21.
14. Гапон А.И., Прилепова А.А., Цыгольник М.Д. Оценка влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией // Кардиология.-2005.-№10.–С.18-22.
15. Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії // Кровообіг та гемостаз.–2005.–№ 2.–С.29-33.
16. Горбась, І.М., Смирнова, І.П. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Журнал практ. лікаря.-2004.-№1.-C.2-5.
17. Гуляев С.А., Кузьменко Е.А., Шишкин В.П., Могильницкая И.К. Состояние сонных и позвоночных артерий при артериальной гипертонии по данным ультразвукового исследования сосудов головы // Pacific Medical Journal.– 2004.–№3.– С.52-54.
18. Дзяк Г.В., Гончарова О.С. Застосування селективного бета-адреноблокатора бісопрололу в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. ж.–2005.-№ 2.
19. Дзяк Г.В., Мелещик Л.В. Виявлення гіпертрофії міокарда і типів ремоделювання серця у пацієнтів з високим нормальним артеріальним тиском // Укр. кардіол. ж.–2006.-№4.–С. 52-54.
20. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А., Поротов И. Г. Окислительная модификация белков сыровотки крови человека, метод ее определения // Вопросы мед. химии. – 1995.-Т.41,№1.-С.24-26.
21. Дупляков Д. В., Глухова В. Л. и др. Кардиоселективные бета-блокаторы у больных со стабильной стенокардией // Терапевт. арх.-2006.-Т.78,№9.-С.43-48.
22. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Клинические исследования и их влияние на современную стратегию лечения артериальной гипертонии // Рус. мед. ж. –2005.–Т.13,№19.–С.1232-1237.
23. Кленова Н.А. Биохимические механизмы дезинтеграции еритроцитов в различных условиях функционирования: Автореф. дис. д-ра биол. наук: 03.00.04 / Самар. гос. мед. ун-т, - Тюмень, 2003.-37с.
24. Ковалева О.Н., Колосов Е.В. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. ж.–2005.-№3.– С. 96-100.
25. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацький В.М. та ін. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань – проблема сучасності // Укр. кардіол. ж.–2003.–№ 6.–С.9-12.
26. Коваленко В.М., Митченко Е.И., Илюшина А.Я. и др. Европейские методические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (третий объединенный доклад европейских и международных обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний) // Укр. кардіол. ж.-2004.-№1д.-С.10-21.
27. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. ж.–2005.-№ 1.
28. Коваленко В.Н., Корнієнко Т.М., Семикопна Т.В. та ін. Рівні циркулюючих метаболітів окисного та неокисного обміну L-аргініну залежно від рівня холестерину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та есенціальною гіпертензією // Укр. кардіол. ж.–2003.-№5.-С. 14-17.
29. Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. ж.–2002.-№3.
30. Коморовський Р.Р. Прогнозування серцевих подій у хворих з гострими коронарними синдромами та супутнім ураженням сонних артерій // Укр. кардіол. ж.-2005.-№3-С. 41-45.
31. Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров Д.В., Вахрамеева Н.В. Варианты ремоделирования сердца при гипертонической болезни – распространенность и детерминанты // Терапевт. арх.–2005.-№9.–С.8-16.
32. Корж А.Н. Современные патогенетические и терапевтические аспекты атеротромбоза // Кровообіг та гемостаз.–2005.-№1.–С.32-38.
33. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Биохимические и молекулярногенетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевт. ж.–2007.-№1.–С.82-89.
34. Купчинська О.Г., Свіщенко Є.П., Матова О.О. та ін. Особливості діастолічної функції лівого шлуночка серця з різними ступенями його гіпертрофії у хворих з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. ж.–2003.-№4.-С. 46-50.
35. Лапчинська І.І., Чулакова Т.Є., Коваль М.М. та ін. Вплив терапії бісопрололом на стан кардіогемодинаміки, переносимість фізичного навантаження та ліпідний спектр крові у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. // Серце і судини.–2005.-№4. – С. 95-100.
36. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология.-М.:Реальное время, 2003.–324 с.
37. Логачева И.В., Иванова И.В., Почепцова Л.В. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией // Consilium medicum. Артериальная гипертензия.-2005.-Т.11.,№4. <http://www.consilium-medicum.com/media/gy> per/index.shtml
38. Лупанов В.П.Антагонисты кальция в лечении больных хронической ишемической болезнью сердца // Лечащий врач.–2006.-№9. http://old.osp.ru/doctore/2006/09/
39. Лутай М.И., Ломаковский А.Н., Абуталипов Р.Ф. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий // Укр. кардіол. ж.-2004.-№6-С. 20-24.
40. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Леркамен (Лерканидипин) — новый дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения // Мистецтво лікування.-2004.-№7(13). http://m-l.com.ua/issues.php?iid=26
41. Лутай М.І., Мхітарян Л.С., Слободський В.А. Корекція дисфункції ендотелію на фоні застосування карведилолу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця // Укр. кардіол. ж.-2004.-№4.-С.34-38
42. Лутай М.І., Слободський В.А., Берестовенко В.С., Моісеєнко О.І. Вплив кораргіну на функцію ендотелію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця // Укр. кардіол. ж.–2005.-№5.-С. 39-42.
43. Лысенко М.Э. Функциональное состояние эндотелия и особенности липидного спектра крови при ишемической болезни сердца // Укр. терапевт. ж.–2006.-№2.– С.21-24.
44. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология.–2005.-№12.–С.62-72.
45. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Н.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология.–2005.-№10.–С.101-104.
46. Масляева Л.В , Коваль С.Н. К проблеме сочетаний артериальной гипертензии с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью: все ли изучено?. Часть І. Атериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца // Укр. терапевт. ж. – 2006-№3.–76-83.
47. Медведев И.Н., Громнацкий И.И. Возможности нормодипина в коррекции реологических свойств тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Терапевт. арх.–2005.-№6.-С.65-68.
48. Методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Практ. ангіологія.– 2007.-№1(6). – С.24-28.
49. Мішалов В.Г., Кошевський Ю.І., Черняк В.А. и др. Стан гемодинаміки каротидних артерій у хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок у поєднанні з атеросклеротичним ураженням екстракраніальних судин // Серце і судини.–2005.-№4.–С.71-75.
50. Нейко Є.М., Левицький В.А., Кремінська І.Б. Ендотеліальна дисфункція судин при гіперхолестеринемії, фізичному навантаженні та їх поєднанні // Галиц. лікар. вісн. — 2005.—№2.—С.103-106.
51. Нейко Є.М., Соломчак Д.Б., Яцишин P.І. та ін. Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії на фоні хронічного пієлонефриту // Галиц. лікар. вісн.—2003.-№3.—С.129-133.
52. Нетяженко В.З., Бичко М.В., Барна О.М. Антигіпертензивна та антиішемічна ефективність амлодипіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця // Укр. кардіол. ж.–2003.-№6.-С. 32-34.
53. Нетяженко В.З., Корост Я.В. Стан коагуляційного гомеостазу та антикоагулянтна активність крові у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST залежно від ступеня ураження міокарда // Укр. кардіол. ж.-2004.-№1.-С. 55-59.
54. Одуд А.М., Прихода И.В. Эффективность применения лерканидипина у больных с изолированной систолической гипертензией // Укр. кардіол. ж.-2006.-№1-С. 85-89.
55. Орлова Н.Н., Мхитарян Л.С., Евстратова И.Н. и др. Особенности свободнорадикальной модификации белков крови и апопротеинов атерогенных липопротеидов в условиях коронарного атеросклероза // Укр. кардіол. ж.-2005.-№6.-С. 122-125.
56. Оценка риска у больного с артериальной гипертензией. Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов // Укр. кардіол.ж.-2006.-№1д.-С. 4-6.
57. Патент UA12556U Україна, МПК G01N 33/48. “Спосіб визначення індексу деформабельності еритроцитів за М.Ю. Коломойцем – В.М. Ходоровським” / Коломоєць М.Ю., Ходоровський В.М. (Україна); Бюл. Промисл. Власн.-2006.-№2.
58. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Оцінка ехокардіографічних та електрокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією до та після лікування у спеціалізованому відділенні // Укр. кардіол. ж.-2006.-№5*.*
59. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Фактори ризику виникнення несприятливих подій у хворих з артеріальною гіпертензією, що проходили стаціонарне лікування у спеціалізованому відділенні (5-річне ретроспективне спостереження) // Укр. кардіол. ж.-2006.-№6.-С. 39-47.
60. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М.:Медиа-сфера, 2004.–312с.
61. Рекомендації Української асоціації кардіологів з лікування та профілактики артеріальної гіпертензії.- К.,2004.-83с.
62. Руденко С.В. Артефакты традиционной агрегометрии // Клин. лаб. диагност.- 2005. - №5. – С.41-46.
63. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Платова М.А. Комплексная эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функций левого и правого желудочков в норме // Ультразв. и функц. диагностика. – 2005.-№4.–С.64-73.
64. Свищенко Е.П., Купчинская Е.Г. Селективные бета-блокаторы в лечении гипертонической болезни. // Практ. ангіологія.–2006.-№1.-С.73-75.
65. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, схеми діагностики і лікування. - К,2004.-94 с.
66. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику // Практ. ангiологiя . – 2005. – № 1. – С. 62-66.
67. Сіренко Ю.М. Застосування бета-адреноблокаторів у хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. ж.-2005.-№1д.-С.25-27
68. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Оцінка втілення Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в практику охорони здоров’я // Укр. кардіол. ж.-2004.-№1.
69. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Рековець О.Л. та ін. Стан мозкової гемодинаміки у хворих з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. ж. – 2004. - №3.
70. Талаева Т.В., Амосова Е.Н., Братусь В.В. Механизмы инициации острого коронарного синдрома: роль модифицированных липопротеинов как аутоантигенного фактора // Укр. кардіол. ж.–2006.-№5.
71. Ткаченко О.В. Свободнорадикальные процессы при гипертонической болезни: роль в структурно-функциональном изменении сердца и сосудов // Укр. кардіол. ж.-2005.-№4.
72. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины.- М.: Медиа-сфера, 2004.–352 с.
73. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Consilium Medicum. Артериальная гипертензия.-2002.-Т.8.,№2. http://www.consilium-medicum.com/media/gyper/index.shtml
74. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных.- С-Петербург: ВмедА.,2002.–266 с.
75. Яковлева О.И., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно- функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // Cons.Medicum.Артериальная гипертензия.-2005.Т.11.,№3.http://www.consilium-medicum.com/media/gy-per/index.shtml
76. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). // Circulation.-1994.-Vol:90,№4.-P.1765-1773.
77. Aboyans V., Criqui M.H., Denenberg J.O. et al. Risk Factors for Progression of Peripheral Arterial Disease in Large and Small Vessels // Circulation.- 2006-Vol.113.-P. 2623-2629.
78. Acanfora D., Gheorghiade M., Rotiroti D. et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of lercanidipine in patients with angina pectoris // Curr.Therap.Research, Clinical&Experimental.-2000.-Vol.61,№5.-P. 255-265.
79. Acanfora D., Trojano L., Gheorghiade M. et al. A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability// Am. J. Ther. – 2002. – Vol.9,№5.–P. 444–453.
80. Alber H.F., Frick M., Dulak J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plasma concentrations in coronary artery disease // Heart.-2005.-Vol.91.-P. 365-366.
81. Antecedent Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study **//** Circulation.-2002.-Vol.105.-P. 48–53.
82. Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine // J. Amer. Coll. Cardiol.-1995.-Vol.25,№1.-P. 231-238.
83. Asayama K., Ohkubo T., Kikuya M. et al. Use of 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for predicting stroke using self-measured blood pressure at home: the Ohasama study // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26,№19.-P. 2026-2031.
84. Asmar R.G., Kerihuel J.C., Girerd X.J. et al. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension // Amer. J. Cardiol.-1991.-Vol.68,№1.-P. 61-64.
85. AСС/АНА 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines //Circulation.-2003.-Vol.107.-P. 149–158.
86. Banerjee P., Clark A.L., Nikitin N. et al. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? // Eur. J. Heart Fail.-2004.-Vol.6,№4.-P. 427-431.
87. Bang L., Chapman T., Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension // Drugs.–2003.–Vol.22.–P. 2449–2472.
88. Bard R.L., Kalsi H., Rubenfire M. et al. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention // Am J Cardiol.–2004.-Vol.93.-P. 1030–1032.
89. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study // Blood Press.-2002.-Vol.11.-P. 95-100.
90. Bauer K.A., Rosendaal F.R., Heit J.A. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data // Hematology.-2002.–N1.–P. 353-378.
91. BeckerR.C. The investigation of biomarkers in cardiovascular disease: time for a coordinated, international effort // Eur.Heart J.-2005.-Vol.26,№5.-P.421-422.
92. Bella J.N., Palmieri V., Liu J.E. et al. Relationship between left ventricular diastolic relaxation and systolic function in hypertension: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study // Hypertension.-2001.-Vol.38.-P. 424–428.
93. Belting M., Ahamed J., Ruf W. Signaling of the Tissue Factor Coagulation Pathway in Angiogenesis and Cancer // Arteriosc. Thromb. and Vascular Biology.-2005.-Vol.25.-P. 1545.
94. Benetos A., Waeber B., Izzo O. et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness // Amer. J. Hypert.-2002.-Vol.15,№12.-P. 1101-1108.
95. Berry C., Balachandran K.P., Allier P.L. et al. Importance of collateral circulation in coronary heart disease // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28,№3.-P. 278-291.
96. Birgelen C., Hartmann M., Mintz G.S. et al. Relationship Between Cardiovascular Risk as Predicted by Established Risk Scores Versus Plaque Progression as Measured by Serial Intravascular Ultrasound in Left Main Coronary Arteries // Circulation.-2004.-Vol.110.-P. 1579-1585.
97. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial // J.A.M.A.-2003.-Vol.289.-P. 2073–2082.
98. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet.–2003.–Vol.362.–P. 1527-1535.
99. Boer H.C., Verseyden C., Ulfman L.H. et al. Fibrin and Activated Platelets Cooperatively Guide Stem Cells to a Vascular Injury and Promote Differentiation Towards an Endothelial Cell Phenotype // Arteriosc., Thromb. and Vasc. Biology.-2006.-Vol.26.-P.1653.
100. [Boodhwani M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Boodhwani+M%22%5BAuthor%5D), [Ramlawi B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ramlawi+B%22%5BAuthor%5D), [Laham RJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Laham+RJ%22%5BAuthor%5D), [Sellke FW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sellke+FW%22%5BAuthor%5D) Targeting vascular endothelial growth factor in angina therapy // Expert. Opin. Ther. Targets.-2006.-Vol.10.№1.-P.5-14.
101. Bots M.L., Dijk J.M., Oren A., Grobbee D.E. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and risk of cardiovascular disease: current evidence // J. Hypert.-2002.-Vol.20.-P.2317–2325.
102. Bots M.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view // Stroke.-2003.-Vol.34.-P.2985–2994.
103. Brett S.E., Forte P., Chowienczyk P.J., Benjamin N. et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension: beta-blockade and haemodynamics in hypertension // Clin. Drug Invest.-2002.-Vol.22,№6.-P. 355-359.
104. Brook R.D., Bard R. L., Patel S. et al. A Negative Carotid Plaque Area Test Is Superior to Other Noninvasive Atherosclerosis Studies for Reducing the Likelihood of Having Underlying Significant Coronary Artery Disease // Arteriosc., Thromb. and Vasc. Biology.-2006.-Vol.26.-P. 656.
105. Brunner H., Cockroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II. // J. Hypertension.-2005.-Vol.23.-P.233–246.
106. Bulpitt C.J., Connor M., Schulte M. et. al. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effect on quality of life // J. of human hypertens.-2000.-Vol.14,№3.-P. 205-212.
107. Burkhoff D., Maurer M.S., Packer M. Heart Failure With a Normal Ejection Fraction. Is It Really a Disorder of Diastolic Function? // Circulation.-2003.-Vol.107.-P. 656.
108. Calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil–trandalopril Study (INVEST): Randomized Controlled Trial // J.A.M.A.–2003.–Vol. 290.–P. 2805-2816.
109. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. // Lancet.-1999.-Vol.353.-P. 9-13.
110. [Carmeliet P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Carmeliet+P%22%5BAuthor%5D). Angiogenesis in health and disease // Nat. Med.-2003.-Vol.9,№6.-P.653-660.
111. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study / Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. // Circulation.-2002.-Vol.106.-P. 2194-2199.
112. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // Circulation.–2004.–Vol.109.–P. 1359-1365.
113. Casiglia E., Tikhonoff V. Inflammatory and coagulative markers of atherosclerosis // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28.№3.-P. 271-273.
114. Caterina R., Zimarino M. Coronary artery remodelling in atherosclerosis: unfortunately unpredictable // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№15.-P. 1761-1763.
115. Chen Y.J., Li Y., Zhang P. et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase and endothelial dysfunction in failing hearts // Am J. Phys. Heart. Circ. Physiol.–2005.–Vol. 289.–P. 2212-2219.
116. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifidepine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and LErcanidipine (ELLE) study // Arch. Gerontol. Geriatr.–2003.–Vol.3.–P. 203–212.
117. Cheung B.M., Manil Y.B., Tse H.F. et al. Advantages of blood pressure optimization // Adv. in ther.-2005.-Vol.22,№4.-P. 285-296.
118. Christersson C., Oldgren J., Bylock A. et al. Early decrease in coagulation activity after myocardial infarction is associated with lower risk of new ischaemic events: observations from the ESTEEM trial // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28,№6.-P. 692-698.
119. Chung I., Lip G. Y. Platelets and heart failure // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№22.-P. 2623-2631.
120. Cioffi G., Mureddu G.F., Stefenelli C., de Simone G.. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension // J. Hypertens.-2004.-Vol.22,№8.-P. 1589–1596.
121. Cohn J.N. Arterial Stiffness, Vascular Disease, and Risk of Cardiovascular Events // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 601-603.
122. Collins P., Flather M., Lees B. et al. Pilot Study Investigators. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№17.-P. 2046-2053.
123. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J.-2003.-Vol.24.-P.987–1003.
124. Corsini A., Accomazzo M.R., Canavesi M. et al. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers may protect of assesment of atherogenesis in vitro // Blood Press.–1998.–Supp.2,Vol.7.–P. 18-22.
125. Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of prognostic Risk Observational Survey // J. Hypertens.-2002.-Vol.20.-P. 1307–1314.
126. Czuriga I., Riecansky I., Bodnar J. et. al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisiprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // Cardiovasc. drugs and ther.–2003.–Vol.17,№3.–P. 257-263.
127. Dahlbäck B. The discovery of activated protein C resistance // J. Thromb. Haemost.-2003.-Vol.1.-P. 3-9.
128. Dahlbäck B., Villoutreix B.O. Regulation of Blood Coagulation by the Protein C Anticoagulant Pathway.Novel Insights Into Structure-Function Relationships and Molecular Recognition // Arteriosc., Thromb., and Vascular Biology.-2005.-Vol.25.-P. 1311.
129. Dahlöf B. End-organ damage: does it really matter how we prevent it? // Eur. Heart J.-2003.-Vol.5.-P. 33-39.
130. Dardik R., Loscalzo J., Eskaraev R. et al. Molecular Mechanisms Underlying the Proangiogenic Effect of Factor XIII // Arteriosc., Thromb., and Vascular Biology.-2005.-Vol.25.-P. 526.
131. Dawson N.S., Zawieja D.C., Wu M.H. et al. Signaling pathways mediating VEGF165-induced calcium transients and membrane depolarization in human endothelial cells // The FASEB J.-2006.-Vol.20.-P. 991-993.
132. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I. // J. Hypertens.-2005.-Vol.23.-P. 7–17.
133. Devereux R., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // J.A.M.A.–2004.–Vol.292.–P. 2350-2356.
134. Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of oncedaily angiotensinconverting enzyme inhibition and calcium channel blockadebased antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial // Circulation.-2001.-Vol.104.-P. 1248-1254.
135. Dijk J.M., Graaf Y., Bots M.L. et al. Carotid intima–media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№16.-P. 1971-1978.
136. Dijk J.M., Graaf Y., Grobbee D.E. et al. Increased arterial stiffness is independently related to cerebrovascular disease and aneurysms of the abdominal aorta. The Second Manifestations of ARTerial disease (SMART) study // Stroke.-2004.-Vol.35.-P. 1642.
137. Dolan E., Thijs L., Li Y. et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 365.
138. Drazner M.H. The Transition From Hypertrophy to Failure: How Certain Are We? // Circulation.-2005.-Vol.112-P. 936-938.
139. Drazner M.H., Rame J.E., Marino E.K. et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years The Cardiovascular Health Study // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.43.-P. 2207-2215.
140. Drukteinis J.S., Roman M.J., Fabsitz R.R. et al. Cardiac and Systemic Hemodynamic Characteristics of Hypertension and Prehypertension in Adolescents and Young Adults The Strong Heart Study // Circulation.-2007.-Vol.115.-P. 221-227.
141. Dubach P., Myers J., Bonetti P. et al. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging // Amer. Heart J.-2002.-Vol.143, №4.- P. 676-683.
142. [Erdmann E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Erdmann+E%22%5BAuthor%5D)., [Lechat P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Lechat+P%22%5BAuthor%5D)., [Wiemann H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Wiemann+H%22%5BAuthor%5D). Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail.-2001.-Vol.3,№4.-P. 469-479.
143. ESC Expert consensus document Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology / Task Force Members: Lopez-Sendу J., Swedberg K., McMurray J. et al. // Eur. Heart J.-2004.-Vol.25,№15.-P. 1341-1362.
144. ESC Guidelines Committee – 2003. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.–2003.–Vol. 21.–P. 1011-1053.
145. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // Eur. Heart J.–2001.–Vol. 22.–P. 1527-1560.
146. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / Members of the Task Force: Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. // Eur. Heart J.-2003.-Vol.24.-P. 1601–1610.
147. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / The European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries: Laurent S., Cockcroft J., Bortel L.V. et al. // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№21.-P. 2588-2605.
148. [Feijge M.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Feijge+MA%22%5BAuthor%5D)., [Ansink K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ansink+K%22%5BAuthor%5D)., [Vanschoonbeek K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Vanschoonbeek+K%22%5BAuthor%5D). et al. Control of platelet activation by cyclic AMP turnover and cyclic nucleotide phosphodiesterase type-3 // Biochem. Pharmacol.-2004.-Vol.67,№8.-P. 1559-1567.
149. Feinbloom D., Bauer K.A. Assessment of Hemostatic Risk Factors in Predicting Arterial Thrombotic Events // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005-Vol. 25.-P. 2043.
150. [Ferrara N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ferrara+N%22%5BAuthor%5D)., [Gerber H.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Gerber+HP%22%5BAuthor%5D)., [Couter J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22LeCouter+J%22%5BAuthor%5D). The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med.-2003.-Vol.9,№6.-P. 669-676.
151. Festa A., Williams K., Tracy R.P. et al. Progression of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Fibrinogen Levels in Relation to Incident Type 2 Diabetes // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 1753-1759.
152. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26,№1.-P. 65-69.
153. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart J.–2005.–Vol.26.–P. 215-225.
154. Fleiner M., Kummer M., Mirlacher M. et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients. Early and late signs of symptomatic atherosclerosis // Circulation.–2004.–Vol.110,№18.–P. 2843-2850.
155. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension // Am. J. Hypertens.–2003.–Vol.16,№7.–P. 596–599.
156. Fogari R., Zoppi A., Corradi L. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia // J. of Cardiovasc. Pharm.-1999.-Vol.33,№4.-P. 534-539.
157. Foppa M.,Duncan B.B., Rohde L.E. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? // Cardiovasc. Ultrasound.-2005.-Vol.3.-P. 17.
158. Fowkes F.G., Low L.P., Tuta S., Joseph K. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№15.-P. 1861-1867.
159. Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease // Ann. Intern. Med.-Vol.136,№1.-P. 54-71.
160. Friehs I., Barillas R., Vasilyev N.V. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Prevents Apoptosis and Preserves Contractile Function in Hypertrophied Infant Heart // Circulation.-2006.-Vol. 114.-P. 290-295.
161. Frohlich E.D., Safar M.E. Introduction to the Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries.// Hypertension.-2005.-Vol.46.-P. 182.
162. Frossard M., Fuchs I., Leitner J.M. et al. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction // Circulation.-2004.-Vol.110.-P. 1392–1397.
163. Fukai T. Extracellular SOD Inactivation in High-Volume Hypertension: Role of Hydrogen Peroxide // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2007.-Vol.27.-P. 442-444.
164. Gale A.J., Griffin J.H. Characterization of a thrombomodulin binding site on protein C and its comparison to an activated protein C binding site for factor Va. // Proteins.-2004.-Vol.54-P. 433-441.
165. Garcia-Touchard A., Henry T.D., Sangiorgi G., Giusto Spagnoli L. et al. Extracellular Proteases in Atherosclerosis and Restenosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 1119.
166. Ghiadonil Magagna A., Versari D. et al. Different affect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // Hypertension.–2003.–Vol.41.–P. 1281-1286.
167. Ghio S., Magrini G., Serio A. et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27.-P. 562–568.
168. Girerd X., Mosnier M. Clinical factors to predict blood pressure control in hypertensive patients treated with bisoprolol 2.5 mg/HCTZ 6.25 mg in a fixed dose combination therapy // Arch. des Malad. du Coeur et des Vaiss.-2003.-Vol.96,№7-8.-P. 776-779.
169. Gössl M., Beighley P.E., Malyar N.M. et al. Role of vasa vasorum in transendothelial solute transport in the coronary vessel wall: a study with cryostatic micro-CT // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.-2004-Vol.287.-P.2346-2351.
170. Gössl M., Lerman A., Endothelin Beyond a Vasoconstrictor // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 1156-1158.
171. Greenland P., Bree L., Azen S.P. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham Score for the risk prediction in asymptomatic individuals // J.A.M.A.-2004.-Vol.291.-P.210–215.
172. Guidelines for the management of arterial hypertension 2007 // Eur. Heart J.-2007.- Vol.28,№12.-1462-1536.
173. Hamik A., Wang B., Jain M.K. Transcriptional Regulators of Angiogenesis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 1936.
174. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S. et al. Prevalence, Clinical Profile, and Significance of Left Ventricular Remodeling in the End-Stage Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation.-2006.-Vol.114.-P. 216-225.
175. Hasegawa K., Wakino S., Tanaka T. et al. Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase 2 Increases Vascular Endothelial Growth Factor Expression Through Sp1 Transcription Factor in Endothelial Cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 1488.
176. Hathcock J.J. Flow Effects on Coagulation and Thrombosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 1729.
177. He Z., Opland D.M., Way K.J. et al. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Vascularization in the Myocardium by Insulin Receptor and PI3K/Akt Pathways in Insulin Resistance and Ischemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 787-793.
178. Heistad D.D. Oxidative Stress and Vascular Disease. 2005 Duff Lecture // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 689.
179. Held C., Hjemdahl P., Rehnqvist N. et al. Fibrinolytic Variables and Cardiovascular Prognosisin Patients With Stable Angina Pectoris Treated With Verapamil or Metoprolol. Results From the Angina Prognosis Study in Stockholm // Circulation.-1997.-Vol.95.-P. 2380-2386.
180. Henry T.D., Annex B.H., McKendall G.R. et al. The VIVA trial. Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis // Circulation.-2003.-Vol.107.-P. 1359–1365.
181. Herbette L., Vecchiarelli M., Sartani A. et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties// Blood Press.–1998.–Suppl.2.–P. 10–17.
182. Heymans S., Pauschinger M., Palma A. et al. Inhibition of Urokinase-Type Plasminogen Activator or Matrix Metalloproteinases Prevents Cardiac Injury and Dysfunction During Viral Myocarditis // Circulation.-2006.-Vol.114.-P. 565-573.
183. Hiltunen M.O., Laitinen M., Turunen M.P. et al. Intravascular adenovirus-mediated VEGF-C gene transfer reduces neointima formation in balloon-denuded rabbit aorta // Circulation.-2000.-Vol.102.-P. 2262-2268.
184. Hinsbergh V.W., Rabelink T.J. FGFR1 and the Bloodline of the Vasculature // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 883.
185. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al.The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events // Ann. Intern. Med.-1998.-Vol.128,№4.-P. 262-269.
186. Hogg K., Swedberg K., McMurray J.. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.43.-P. 317–327.
187. [Hu C.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Hu+CH%22%5BAuthor%5D)., [Wu G.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Wu+GF%22%5BAuthor%5D)., [Wang X.Q](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Wang+XQ%22%5BAuthor%5D). et al. Transplanted human umbilical cord blood mononuclear cells improve left ventricular function through angiogenesis in myocardial infarction. // Chin. Med. J. (Engl).-2006.-Vol.119,№18.-P. 1499-1506.
188. Iwashima Y., Horio T., Kamide K. et al. Uric Acid, Left Ventricular Mass Index, and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 195.
189. Izumiya Y., Shiojima I., Sato K. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Blockade Promotes the Transition From Compensatory Cardiac Hypertrophy to Failure in Response to Pressure Overload // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 88.
190. Jacobi J., Sydow K., Degenfeld G. et al. Overexpression of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Reduces Tissue Asymmetric Dimethylarginine Levels and Enhances Angiogenesis // Circulation.-2005.-Vol.111.-P. 1431-1438.
191. Jobe S.M., Leo L., Eastvold J.S., Dickneite G. et al. Role of FcRγ and factor XIIIA in coated platelet formation // Blood.-2005.-Vol.106,№13.-P. 4146-4151.
192. Johnson J.L., Baker A.H., Oka K. et al. Suppression of Atherosclerotic Plaque Progression and Instability by Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 Involvement of Macrophage Migration and Apoptosis // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 2435-2444.
193. Jones R.C., Francis G.S, Lauer M.S. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.44.-P. 1025–1029.
194. Jönsson-Rylander A.-C., Nilsson T., Fritsche-Danielson R. et al. Role of ADAMTS-1 in Atherosclerosis Remodeling of Carotid Artery, Immunohistochemistry, and Proteolysis of Versican // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 180.
195. Jung O.; Marklund S.L.; Xia N. et al. Inactivation of Extracellular Superoxide Dismutase Contributes to the Development of High-Volume Hypertension // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2007.-Vol.27.-P. 470.
196. Kablak-ZiembickaA., Tracz W., Przewlocki T. et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease // Heart.-2004.-Vol.90.-P. 1286-1290.
197. Kaplan N.M. Treatment of Hypertension Remaining Issues After the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 10.
198. Kathiresan S., Gona P., Larson M.G. et al.Cross-Sectional Relations of Multiple Biomarkers From Distinct Biological Pathways to Brachial Artery Endothelial Function // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 938-945.
199. Kattainen A., Salomaa V., JulaA. et al. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s // Eur. Heart J.-2005.-Vol.27,№3.-P.296-301.
200. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28,№6.-P.711-718.
201. Kempton C.L., Hoffman M., Roberts H.R., Monro D.M. Platelet HeterogeneityVariation in Coagulation Complexes on Platelet Subpopulations // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 861.
202. Kesteloot H., Sans S., Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000 // Eur. Heart J.-2005.-Vol.27,№1.-P. 107-113.
203. [Khurana R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Khurana+R%22%5BAuthor%5D)., [Simons M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Simons+M%22%5BAuthor%5D)., [Martin J.F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Martin+JF%22%5BAuthor%5D). et al. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal // Circulation.-2005.-Vol.112,№12.-P. 1813-1824.
204. Klapholz M., Maurer M., Lowe A.M. et al. New York Heart Failure Consortium. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.43.-P.1432–1438.
205. Kleiman N.S. Platelets, the cardiologist, and coronary artery disease: moving beyond aggregation // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.43.-P. 1989-1991.
206. [Klein L.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Klein+LW%22%5BAuthor%5D). Clinical implications and mechanisms of plaque rupture in the acute coronary syndromes //Am. Heart Hosp. J.-2005.-Vol.3,№4.-P. 249-255.
207. Knight C.J. Antiplatelet treatment in stable coronary artery disease // Heart.-2003.-Vol.89.-P. 1273-1278.
208. Kobayashi N., DeLano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Oxidative Stress Promotes Endothelial Cell Apoptosis and Loss of Microvessels in the Spontaneously Hypertensive Rats // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 2114.
209. Köhler R., Wulff H., Eichler I. et al. Blockade of the Intermediate-Conductance Calcium-Activated Potassium Channel as a New Therapeutic Strategy for Restenosis // Circulation.-2003.-Vol.108.-P. 1119.
210. Korbut R.A., Adamek-Guzik T. Disturbances in aggregability of red blood cells in essential hypertension // Fol. Med. Cracoviensia.-2005.-Vol.46№1-2.-P.3-19.
211. Kotsis V.T., Pitiriga V.C., Stabouli S.V. et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions // Am. J. Hypertens.-2005.-Vol.18.-P. 601–606.
212. Kullo I.J., Malik A.R. Arterial Ultrasonography and Tonometry as Adjuncts to Cardiovascular Risk Stratification // J. Am. Coll. Cardiol.-2007.-Vol.49.-P. 1413-1426.
213. Laitinen M., Hartikainen J., Hiltunen M.O. et al. Catheter-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to human coronary arteries after angioplasty // Hum. Gene Ther.-2000.-Vol.11.-P. 263-270.
214. Lakatta E.G. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging // Circulation.-2003.-Vol.107.-P. 490.
215. Langheinrich A.C., Michniewicz A., Sedding D.G. et al. Correlation of Vasa Vasorum Neovascularization and Plaque Progression in Aortas of Apolipoprotein Low-Density Lipoprotein Double Knockout Mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 347.
216. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness // Hypertension.-2005.-Vol.45.-P. 1050.
217. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // Stroke.-2003.-Vol.34.-P. 1203–1206.
218. Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol study // Circulation.-1997.-Vol.96.-P. 2197–2205.
219. Leizorovicz A., Lechat P., Cucherat M., Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II // Amer. Heart J.–2002.–Vol.143.–P. 301-307.
220. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function. Cardiac events // Circulation. – 2005.–Vol. 111.–P. 363-368.
221. Li H., Tanaka K., Oeser B. et. al. Vascular remodelling after cardiac transplantation: a 3-year serial intravascular ultrasound study // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№14.-P. 1671-1677.
222. Lin T.H., Voon W.C., Yen H.W. et al. Lercanidipine and losartan effects on blood pressure and fibrinolytic parameters // The Kaohsiung journal of medical sciences.-2006.-Vol.22,№4.-P. 177-183.
223. [Lin T.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Lin+TH%22%5BAuthor%5D)., [Yen H.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Yen+HW%22%5BAuthor%5D)., [Voon W.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Voon+WC%22%5BAuthor%5D). et al.Vascular endothelial growth factor in coronary sinus: evidence for its association with coronary collaterals // Scand. Cardiovasc. J.-2005.-Vol.39,№6.-P. 353-357.
224. [Liou J.Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Liou+JY%22%5BAuthor%5D)., [Shyu K.G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Shyu+KG%22%5BAuthor%5D)., [Lu M.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Lu+MJ%22%5BAuthor%5D). et al. Pericardial fluid and serum levels of vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with or without coronary artery disease // J. Formos. Med. Assoc.-2006.-Vol.105,№5.-P. 377-383.
225. Lipsitz L.A., Gagnon M., Ikechukwu V.M. et al. Cupples Antihypertensive Therapy Increases Cerebral Blood Flow and Carotid Distensibility in Hypertensive Elderly Subjects // Hypertension.-2005.-Vol.45.-P. 216.
226. Lithell H., Weiner L., Vessby B. et al. Effects of small doses of bisoprolol on blood pressure and lipoprotein concentrations in hypertensive patients // Eur. J. Clin. Pharm.-1993.-Vol.44,№1.-P. 19-22.
227. LoffredoL., Marcoccia A., Pignatelli P. et al. Oxidative-stress-mediated arterial dysfunction in patients with peripheral arterial disease // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28,№5.-P. 608-612.
228. MaggioniA.P., SinagraG., OpasichC. et al. Treatment of chronic heart failure with ß adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience // Heart.-2003.-Vol.89.-P. 299-305.
229. Martinez M.L., Lopes L.F., Coelho E.B. et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension // J. Cardiovas. Pharm.-2006.-Vol.47,№1.-P. 117-122.
230. Martins P.C., Berk N., Ulfman L.H. et al. Platelet-Monocyte Complexes Support Monocyte Adhesion to Endothelium by Enhancing Secondary Tethering and Cluster Formation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2004.-Vol.24.-P. 193.
231. Meinders J.M., Hoeks A.P. Simultaneous assessment of diameter and pressure waveforms in the carotid artery // Ultrasound in Med. And Biol.-2004.-Vol.30,№2.-P. 147-154.
232. Mendez J.I., Nicholson W.J., Taylor W.R. SOD Isoforms and Signaling in Blood Vessels Evidence for the Importance of ROS Compartmentalization // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 887.
233. Morange P.E., Simon C., Alessi M.C. et al. Endothelial Cell Markers and the Risk of Coronary Heart Disease. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study // Circulation.-2004.-Vol.26,№15.-P. 1343-1348.
234. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability // Circulation.–2004.–Vol.110,№14.–P. 2032-2038.
235. Mosnier L.O., Bouma B.N. Regulation of Fibrinolysis by Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, an Unstable Carboxypeptidase B That Unites the Pathways of Coagulation and Fibrinolysis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 2445.
236. Mosnier L.O., Gale A.J., Yegneswaran S., Griffin J.H. Activated protein C variants with normal cytoprotective but reduced anticoagulant activity // Blood.- 2004.-Vol.104,№6.-P. 1740-1744.
237. MosnierL.O., ZlokovicB.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway // Blood.-2007.-Vol.109,№8.-P. 3161-3172.
238. Mueller C.F., Laude K., McNally J.S., Harrison D.G. Redox Mechanisms in Blood Vessels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 274.
239. Murphy N.F., MacIntyre K., Stewart S. et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15000 middle-aged men and women (the Renfrew–Paisley study) // Eur. Heart J.-2005.-Vol.27,№1.-P.96-106.
240. MurrayJ. Making sense of SENIORS // Eur. Heart. J.-2005.-Vol.26,№3.-P. 203-206.
241. Murray J., Swedberg K., Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.43.-P.317-327.
242. Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy // Ann. Med.-2004.-Vol.36,№7.-P. 552-557.
243. [Nakajima K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Nakajima+K%22%5BAuthor%5D)., [Tabata S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Tabata+S%22%5BAuthor%5D)., [Yamashita T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Yamashita+T%22%5BAuthor%5D). et al. Plasma vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with multivessel coronary artery disease. // Clin. Cardiol.-2004.- Vol.5.-P. 281-286.
244. [Nicolaes G.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Nicolaes+GA%22%5BAuthor%5D)., [Dahlback B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Dahlback+B%22%5BAuthor%5D). Congenital and acquired activated protein C resistance // Semin. Vasc. Med.- 2003.-Vol.3,№1.-33-46.
245. Nissen S.E., Tozcu E., Libby P. et al. Effects of Antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal pressure. Randomized controlled CAMELOT study // J.A.M.A.-2004.-Vol.292,№18.-P. 2217-2226.
246. Notarbartolo A., Rengo F., Scafidi V. et al. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and aholipoprotein profile of patients with mild to moderate essential hypertension // Curr. Ther. Res.-1999.-Vol.60,№4.-P. 228–236.
247. Oliver J.J., Webb D.J., Newby D.E. Stimulated Tissue Plasminogen Activator Release as a Marker of Endothelial Function in Humans // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 2470.
248. Pahor M., Franse L.V., Deitcher S.R. Fosinopril versus amlodipine comparative treatments study: a randomized trial to assess effects on plasminogen activator inhibitor-1 // Circulation.-2002.-Vol.105,№4.-P. 457-461.
249. Paini A., Boutouyrie P., Calvet D. et al. Carotid and Aortic Stiffness. Determinants of Discrepancies // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 371.
250. Palmieri E.A., Fazio S., Palmieri V. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade // Eur. J. Endocr.-2004.-Vol.150,№6.-P. 757-762.
251. Papassotiriou J., Köhler R., Prenen J. et al. Endothelial K+ channel lacks the Ca2+ sensitivity-regulating ß-subunit // The FASEB J.-2000.-Vol.14.-P. 885-894.
252. PijlsN. H. Assessment of the collateral circulation of the heart // Eur. Heart J.-2005.- Vol.27,№2.-P. 123-124.
253. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurence of clinical events. PREVENT Investigators //Circulation.-2000.-Vol.102,№13.-P. 1503–1510.
254. Pollock D.M. Endothelin, Angiotensin, and Oxidative Stress in Hypertension // Hypertension.-2005.-Vol.45.-P. 477.
255. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial // Lancet.-2004.-Vol.364(9437).-P. 849–857.
256. Primatesta P.. Guidelines and risk factor management // Heart.-2005.-Vol.-91.-P. 417-418.
257. [Rame J.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Rame+JE%22%5BAuthor%5D)., [Ramilo M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ramilo+M%22%5BAuthor%5D)., [Spencer N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Spencer+N%22%5BAuthor%5D). et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction // Am. J. Cardiol.-2004.-Vol.93,№2.-P. 234-237.
258. Reneman R.S., Meinders J.M., Hoeks A.P. Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26.-P. 960–969.
259. Rezaie A.R. Exosite-dependent regulation of the protein C anticoagulant pathway // Trends Cardiovasc. Med.-2003.-Vol.13.-P. 8-15.
260. Ripa R.S., Wang Y., Johnsen H.E. et al. Intramyocardial injection of vascular endothelial growth factor-A165 plasmid followed by granulocyte-colony stimulating factor to induce angiogenesis in patients with severe chronic ischaemic heart disease // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№15.-P. 1785-1792.
261. Robles N.R., Canelada J.A., Iglesias M. et al. Evaluation of lercanidipine in the general practice setting: LAPSE // Anal. Med. Inter.-2003.-Vol.20,№6.-P. 282-286.
262. Romito R., Pansini M.I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study // Clin. Hypertens.-2003.-Vol.5.-P. 249.
263. Rosen B.D., Edvardsen T., Lai S. et al. Left Ventricular Concentric Remodeling Is Associated With Decreased Global and Regional Systolic Function. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Circulation.-2005.-Vol.112.-P. 984-991.
264. Rothenbacher D., Müller-Scholze S., Herder C. et al. Differential Expression of Chemokines, Risk of Stable Coronary Heart Disease, and Correlation with Established Cardiovascular Risk Markers // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 194.
265. Ruilope L.M., Malacco E., Khder Y. et al. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study // Clin. Therap.-2005.-Vol.27,№5.-P. 578-587.
266. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // Circulation.-2003.-Vol.107.-P. 2864–2869.
267. Saiga M., Hsue P.Y., Waters D.D. Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes // Progress in Cardiovascular Disease.-2004.-Vol.46,Issue6.–P. 524-538.
268. Saku K., Liu K., Takeda Y. et al. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension // Clin. Ther.-1995.-Vol.17,№6.-P. 1136-1146.
269. Salomaa V., Rasi V., Kulathinal S. et al. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: The FINRISK 92 Hemostasis Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2002.-Vol.22.-P. 353–358.
270. Sanchez C.J. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26,№1.-P. 3-4.
271. Sayer J.W., Gutteridge C., Syndercombe-Court D. et al. Circadian activity of the endogenous fibrinolytic system in stable coronary artery disease: effects of beta-adrenoreceptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors // J. Am. Coll. Cardiol.-1998.-Vol.32,№7.-P. 1962-1968.
272. Scheubel R.J., Zorn H., Silber R.E. et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells inpatients undergoing coronary artery bypass grafting // J. Am. Coll. Cardiol.-2003.-Vol.42.-P. 2073-2080.
273. Schoenhagen P., Tuzcu E.M., Hansen C.A. et al. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 2826-2834.
274. Sciacqua A., Scozzafava A., Pujia A. et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26,№9.-P. 921-927.
275. Seiler C. The human coronary collateral circulation // Heart.-2003.-Vol.89.-P. 1352-1357.
276. Shamagian L.G., Gonzalez-Juanatey J.R., Roman A.V. et al. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period // Eur. Heart J.-2005.-[Vol.26,№21](http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/vol26/issue21/index.dtl).-P. 2251-2258.
277. [Sherman J.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sherman+JA%22%5BAuthor%5D)., [Hall A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Hall+A%22%5BAuthor%5D)., [Malenka D.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Malenka+DJ%22%5BAuthor%5D). et al. Humoral and cellular factors responsible for coronary collateral formation // Am. J. Cardiol.-2006.-Vol.98,№9.-P. 1194-1197.
278. Shibuya T., Watanabe K., Yamashita H. et al. Isolation and Characterization of Vasohibin-2 as a Homologue of VEGF-Inducible Endothelium-Derived Angiogenesis Inhibitor Vasohibin // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-.2006.-Vol.26.-P. 1051.
279. Shiojima I., Sato K., Izumiya Y. et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure // J. Clin. Invest.-2005.-Vol.115.-P. 2108-2118.
280. Simon A., Gariepy J., Moyse D. et al. Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes //Circulation.-2001.-Vol.103,№24.-P. 2949–2954.
281. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II) // Eur. Heart J.-2003.-Vol.24.-P. 552-559.
282. Simone G., Devereux R.B., Chinali M. et al. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adults With Initial Optimal Blood Pressure. The Strong Heart Study // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 162.
283. Simone G., Kitzman D.W., Chinali M. et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study // Eur. Heart J.-2004.-Vol.26,№10.-P. 1039-1045.
284. Sinning J.M., Bickel C., Messow C.M. et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study // Eur. Heart J.-2006.-[Vol.27,№24](http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/vol27/issue24/index.dtl).-P. 2962-2968.
285. Sipahi L., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Compensatory enlargement of human coronary arteries during progression of atherosclerosis is unrelated to atheroma burden: serial intravascular ultrasound observations from the REVERSAL trial // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№14.-P. 1664-1670.
286. Smith G.D., Harbord R., Milton J. et al. Does Elevated Plasma Fibrinogen Increase the Risk of Coronary Heart Disease? Evidence from a Meta-Analysis of Genetic Association Studies // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 2228.
287. Smolarczyk K., Boncela J., Szymanski J. et al. Fibrinogen Contains Cryptic PAI-1 Binding Sites That Are Exposed on Binding to Solid Surfaces or Limited Proteolysis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 2679.
288. [Soman P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Soman+P%22%5BAuthor%5D)., [Dave D.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Dave+DM%22%5BAuthor%5D)., [Udelson J.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Udelson+JE%22%5BAuthor%5D). et al. Vascular endothelial dysfunction is associated with reversible myocardial perfusion defects in the absence of obstructive coronary artery disease // J. Nucl. Cardiol.-2006.-Vol.13,№6.-P. 756-760.
289. Stone P.H., Coskun A.U., Kinlay S. et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodelling occurs in humans: an in vivo serial study // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28,№6.-P. 705-710.
290. Suda O., Smith L.A., d’Uscio L. V. et al. In Vivo Expression of Recombinant Vascular Endothelial Growth Factor in Rabbit Carotid Artery Increases Production of Superoxide Anion // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 506.
291. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarisation in essential hypertension// Hypertension.–2003.–Vol.41,№4.–P. 950–955.
292. Tardif J.C., Heinonen T., Orloff D. et al. Vascular Biomarkers and Surrogates in Cardiovascular Disease // Circulation.-2006.-Vol.113.-P. 2936-2942.
293. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26.-P. 1115-1140.
294. Terry J.G., Carr J.J., Tang R. et al. Coronary Artery Calcium Outperforms Carotid Artery Intima-Media Thickness as a Noninvasive Index of Prevalent Coronary Artery Stenosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 1723.
295. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J. et al. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study // Eur. Heart J.-2007.-Vol.28.№3.-P. 354-362.
296. Vague J.I., Alessi M.C., Mavri A., Morange P.E. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk // J. Thromb. Haemost.-2003.-Vol.1.-P. 1575–1579.
297. Van Belle E., Tio F.O., Chen D. et al. Passivation of metallic stents after arterial gene transfer of phVEGF165 inhibits thrombus formation and intimal thickening // J. Am. Coll. Cardiol.-1997.-Vol.29.-P. 1371-1379.
298. VanBavel E., Mulvany M.J. Integrins in Hypertensive Remodeling // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 147.
299. Varela-Roman A., Grigorian L., Barge E. et al. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction: long term prognosis // Heart.-2005.-Vol.91.-P. 489–494.
300. Ven L.L., Vermeulen A., Tans J.G. et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates // Int. J. Cardiol.-1995.-Vol.47,№3.-P. 217-223.
301. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2005.-Vol.25.-P. 2054.
302. Vogel R., Reinhardt J., Meier P. et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans using contrast echocardiography: algorithm and validation // J. Am. Coll. Cardiol.-2005.-Vol.45.-P. 754–762.
303. Vogel R., Zbinden R., Windecker S. et al. Collateral flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№2.-P. 157-165.
304. Wang F., Xu Z.M., Wang L. et al. Beneficial neurohormonal profiles of beta-blockades in chronic left heart failure // Chin. J. Int. Med.-2005.-Vol.44,№7.-P. 490-494.
305. Wang J.G., Staessen J.A., Franklin S.S. et al. Systolic and Diastolic Blood Pressure Lowering as Determinants of Cardiovascular Outcome // Hypertension.-2005.-Vol.45.-P. 907.
306. Wang W., Lee E.T., Fabsitz R.R. et al. A Longitudinal Study of Hypertension Risk Factors and Their Relation to Cardiovascular Disease The Strong Heart Study // Hypertension.-2006.-Vol.47.-P. 403.
307. Weiss R.J., Rauscher A., Shaw D. Effect of Bisoprolol and Atenolol on Left Ventricular Mass in Patients with Essential Hypertension // Am. J. Ther.-1994.-Vol.1,№1.-P. 81-85.
308. Werner G.S., Surber R., Ferrari M. et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction // Eur. Heart J.-2006.-Vol.27,№20.-P. 2406-2412.
309. Wilhelmsen L., Harmsen P., Lappas G. Differences between coronary disease and stroke in incidence, case fatality, and risk factors, but few differences in risk factors for fatal and non-fatal events // Eur. Heart J.-2005.-Vol.26,№18.- P. 1916-1922.
310. Willenheimer R., Erdmann E., Follath F. et al., on behalf of the CIBIS-III investigators. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III // Eur. J. Heart Fail.–2004.–Vol.6.–P. 493-500.
311. Willenheimer R., Veldhuisen D.J., Silke B. et al. CIBIS III: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III // Circulation 2005.-Vol.112.-P. 2426-2435.
312. Williams B., Poulter N.R., Broun M.J. et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party the British Hypertension Society, 2004 –BHS IV //J. Hum. Hypertens.-2004.-Vol.18.-P. 139-185.
313. Williams R. E. Early initiation of beta blockade in heart failure: issues and evidence // J. Clin. Hypertens.-2005.- Vol.7,№9.-P. 520-528.
314. Wilson A.M. Are vascular function measurements ready for the clinic? // Eur. Heart J.-2005.-Vol.27,№3.-P. 255-257.
315. [Wilson A.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Wilson+AM%22%5BAuthor%5D)., [O'Neal D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22O%27Neal+D%22%5BAuthor%5D)., [Nelson C.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Nelson+CL%22%5BAuthor%5D). et al. Comparison of arterial assessments in low and high vascular disease risk groups. // Am. J. Hypertens.-2004.-Vol.17,№4.-P. 285-291.
316. Wu Y., Liu X., Li X. et al. Collaborative Study of Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group and the China Multicenter Collaborative Study of Cardiovascular Epidemiology (China MUCA) Research Group Estimation of 10-Year Risk of Fatal and Nonfatal Ischemic Cardiovascular Diseases in Chinese Adults // Circulation.-2006.-Vol.114.-P. 2217-2225.
317. Yarnell J., McCrum E., Rumley A. et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study// Eur. Heart J.-2004.-Vol.26,№4.-P. 332-342.
318. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study // Clin. Cardiol.-2003.-Vol.26.- Suppl.2.-P. 17–20.
319. Zanchetti A., Bond G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double–blind, long–term trial // Circulation.-2002.-Vol.106.-P. 2422–2427.
320. Zanchetti A., Bond M.G., Henning M. et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis // J. Hypertension.-1998.-Vol.16.-P. 949-961.
321. Zhu X.Y., Daghini E., Chade A.R. et al. Role of Oxidative Stress in Remodeling of the Myocardial Microcirculation in Hypertension // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P. 1746.
322. Ziegelstein R.C., Thombs B.D. The brain and the heart: the twain meet // Eur. Heart J.-Vol.26.№3-P. 2607-2608.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>