

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

Шумакова В.А., Мясоедова С.Е., Пахрова О.А.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней

Кафедра терапии и эндокринологии ФДППО

РЕЗЮМЕ Представлены характеристика гемореологических нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при ревматических пороках сердца (РПС) и оценка влияния терапии ингибитором АПФ эналаприлом и комбинацией эналаприла с β -адреноблокатором метопрололом-ретард на реологические свойства крови. У больных ХСН при РПС выявлены гемореологические нарушения в виде повышения вязкости цельной крови, плазмы, усиления агрегации и снижения деформируемости эритроцитов, увеличения количества патологически измененных форм клеток. Степень их выраженности нарастает с повышением функционального класса ХСН и существенно не зависит от вида РПС. Установлено положительное влияние терапии эналаприлом, комбинацией эналаприла с метопрололом-ретард на реологические свойства крови (снижение вязкости крови, увеличение индекса эффективности транспорта кислорода, повышение деформируемости эритроцитов) у данной категории больных. На фоне лечения эналаприлом у больных также выявлено снижение агрегации эритроцитов, улучшение их цитоархитектоники.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ревматические пороки сердца, реологические свойства крови.

ХСН является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований (Фремингемское исследование, ЭПОХА-ХСН). РПС занимают четвертое место в этиологической структуре ХСН после ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [2, 15, 16, 18, 21].

Известно, что при РПС развиваются гемореологические нарушения [5, 8, 12], кото-

рые в свою очередь приводят к замедлению кровотока, повышению периферического сопротивления, увеличению нагрузки на миокард и таким образом способствуют развитию и прогрессированию ХСН [6, 7, 9, 13, 19]. В то же время ХСН при РПС имеет определенные особенности, связанные со спецификой гемодинамических нарушений, которые зависят от вида порока. В связи с этим представляет интерес уточнение характера гемореологических сдвигов при ХСН у больных РПС.

Shumakova V.A., Myasoedova S.E., Pakhrova O.A.

HEMORHEOLOGICAL EFFICACY OF COMPLEX DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF RHEUMATIC GENESIS

ABSTRACT Characteristics of hemorheological disorders in patients with chronic heart failure of rheumatic genesis are presented. Effect of complex drug therapy included enalapril (ATF-inhibitor) and enalapril & metoprolol-retard combination (beta-adrenoblocker) on rheological properties of blood is estimated. Blood hyperviscosity syndrome, red cell hyperaggregation syndrome and disorders of red cell morphology were revealed in patients with chronic heart failure of rheumatic genesis. The degree of their manifestations intensifies by the raising of the functional class of the chronic heart failure and doesn't predominantly depend on the type of the rheumatic heart diseases. A beneficial of enalapril monotherapy and enalapril & metoprolol-retard combination on blood rheological properties (blood viscosity decrease, increase of oxygen transport efficacy index, increase of red cell deformability) are demonstrated in this category of patients. Enalapril therapy results in the decrease of red cell aggregation and in improvement of their cytoarchitectonics.

Key words: chronic heart failure, rheumatic heart diseases, blood rheology.

В настоящее время ведущим направлением в фармакотерапии ХСН является использование ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов [3, 20, 25], однако эффективность этих препаратов в лечении ХСН доказана преимущественно для пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Возможность применения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов при РПС дискутируется. В ряде работ показано положительное влияние этих препаратов на гемодинамику у больных РПС [1, 11, 17, 18]. Состояние же реологических свойств крови на фоне лечения ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами у больных ХСН при РПС не оценивалось.

Поэтому целью настоящего исследования являлось изучение гемореологических особенностей у больных ХСН при РПС, а также оценка влияния на реологические свойства крови вариантов терапии, включающих эналаприл или его комбинацию с метопрололом-ретард.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 больных РПС с ХСН разной степени выраженности в возрасте от 37 до 70 лет (средний возраст — $59 \pm 1,26$ года), проходивших лечение в Ивановском городском ревматологическом центре. Диагноз устанавливался клинически и верифицировался инструментально в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН по диагностике и лечению ХСН (2007) [14]. В структуре РПС у пациентов чаще встречались сочетанные митральные (48%) и комбинированные митрально-аортальные пороки (26%) с преобладанием стеноза. В исследовании включали больных с ХСН I—IV функционального класса по классификации NYHA, исключали пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы любой другой этиологии. В структуре ХСН преобладали больные III функционального класса (52%). Обследование пациентов проводилось до и через 2 месяца после комплексной медикаментозной терапии ХСН. В зависимости от проводимой терапии были сформированы две группы наблюдения. Первую группу ($n = 24$) составили пациенты, получавшие эналаприл в количестве от 2,5 до 10 мг/сут (средняя доза — $5,5 \pm 0,1$ мг/сут). Во второй группе ($n = 36$) больные получали эналаприл в сочетании с метопрололом-ретард в количестве от 25 до 75 мг/сут (средняя доза — $45,7 \pm 0,1$ мг/сут). Кроме того, больные по показаниям принимали дигоксин и диуретики (гипотиазид, фуросемид) в адекватных дозах.

Регистрацию вязкостных характеристик цельной крови, плазмы и суспензии эритроцитов проводили на капиллярном вискозиметре при постоянной температуре $37,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и приложенном движущем давлении 10, 50 и 100 мм вод. ст., что соответствовало величинам напряжения сдвига 0,14; 0,7 и 1,4 Н/м²; гематокрит и гемоглобин определяли общепринятыми методами. Рассчитывался индекс эффективности транспорта кислорода в ткани как отношение величины гематокрита к вязкости крови при высоких напряжениях сдвига. Агрегацию эритроцитов определяли прямым оптическим методом с вычислением показателя агрегации (ПА), среднего размера агрегата (CPA) и процента неагрегированных эритроцитов (ПНА). Архитектонику эритроцитов изучали методом фазово-контрастной микроскопии. Клетки идентифицировали по классификации Г.И. Козинца (1977). Соотношения патологических и нормальных форм эритроцитов рассчитывали по индексу трансформации (ИТ), индексу обратимой трансформации (ИОТ), индексу необратимой трансформации (ИНОТ). Оценка деформируемости эритроцитов осуществлялась с использованием нескольких методов: производили вискозиметрию суспензии эритроцитов; вычисляли индекс ригидности эритроцитов по формуле L. Dintenfass (1985); рассчитывали среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, затем вычисляли вязкость внутреннего содержимого эритроцитов по формуле P. Ross (1977); определяли содержание холестерина и фосфолипидов в мембранах эритроцитов методом тонкослойной хроматографии, а затем рассчитывали индекс микровязкости мембран эритроцитов по соотношению холестерин/фосфолипиды.

Группу контроля составили 23 практически здоровых добровольца, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы. Статистическая обработка результатов проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХСН при РПС были отмечены выраженные изменения реологических характеристик крови по сравнению с контрольной группой, а именно: повышение вязкости цельной крови ($p < 0,05$), вязкости плазмы ($p < 0,05$), уровня гематокрита ($p < 0,05$). Индекс эффективности транспорта кислорода у обследованных больных был ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Изменения макрореологических показателей крови у больных ХСН при РПС до и после медикаментозной терапии по сравнению с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 23)	До лечения		После лечения	
		Эналаприл (n = 24)	Эналаприл + метопролол- ретард (n = 36)	Эналаприл (n = 24)	Эналаприл + метопролол- ретард (n = 36)
ВК 1, мПа·с	4,14 ± 0,11	4,61 ± 0,16*	4,74 ± 0,24*	4,15 ± 0,10**	4,12 ± 0,10***
ВК 2, мПа·с	4,31 ± 0,11	4,91 ± 0,18*	5,07 ± 0,18*	3,39 ± 0,14**	3,43 ± 0,10***
ВК 3, мПа·с	5,05 ± 0,18	5,59 ± 0,35*	6,18 ± 0,35*	4,84 ± 0,16**	4,94 ± 0,14***
ВП, мПа·с	1,64 ± 0,01	1,76 ± 0,03*	1,76 ± 0,02*	1,75 ± 0,04	1,79 ± 0,03
Гематокрит, %	41,11 ± 0,61	43,97 ± 0,77*	43,42 ± 0,98*	41,03 ± 0,94**	40,78 ± 0,81***
Гемоглобин, г/л	137,87 ± 2,64	142,4 ± 2,54	141,4 ± 4,16	135,4 ± 3,73	135,13 ± 2,6
ТО ₂ , отн. ед.	10,00 ± 0,15	9,48 ± 0,15*	9,23 ± 0,17*	9,92 ± 0,11**	9,96 ± 0,17***

* — достоверность различий с группой контроля $p < 0,05$, ** — достоверность различий с группой больных до лечения эналаприлом $p < 0,05$, *** — достоверность различий с группой больных до лечения эналаприлом в комбинации с метопрололом-ретард $p < 0,05$.

Обозначения: ВК 1 — вязкость крови при высоких напряжениях сдвига ($\tau = 0,14 \text{ Н/м}^2$); ВК 2 — вязкость крови при средних напряжениях сдвига ($\tau = 0,7 \text{ Н/м}^2$); ВК 3 — вязкость крови при высоких напряжениях сдвига ($\tau = 1,4 \text{ Н/м}^2$); ВП — вязкость плазмы (при величине напряжения сдвига $0,7 \text{ Н/м}^2$); ТО₂ — индекс эффективности доставки кислорода в ткани (ТО₂ = $Ht/ВК 1$).

Таблица 2. Характеристика микрореологических показателей крови у больных ХСН при РПС до и после медикаментозной терапии по сравнению с контрольной группой, ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 23)	До лечения		После лечения	
		Эналаприл (n = 24)	Эналаприл + метопролол- ретард (n = 36)	Эналаприл (n = 24)	Эналаприл + метопролол- ретард (n = 36)
Показатели деформируемости эритроцитов					
ВС, мПа·с	3,09 ± 0,10	3,31 ± 0,07*	3,60 ± 0,07*	3,01 ± 0,1**	3,09 ± 0,12***
МСНС, г/дл	33,46 ± 0,25	32,64 ± 0,24*	32,82 ± 0,24*	32,59 ± 0,36	32,57 ± 0,34
V, отн. ед.	9,19 ± 0,30	8,41 ± 0,44*	8,62 ± 0,36*	8,44 ± 0,50	8,37 ± 0,37
Тк, отн. ед.	0,73 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,74 ± 0,01	0,70 ± 0,01	0,69 ± 0,01***
ХС/ФЛ	3,61 ± 0,74	5,41 ± 0,67*	6,85 ± 0,67*	3,47 ± 0,33**	3,73 ± 0,27***
Показатели агрегации эритроцитов					
ПА	1,31 ± 0,03	1,66 ± 0,10*	1,61 ± 0,10*	1,37 ± 0,05**	1,59 ± 0,06
СРА	4,91 ± 0,13	5,53 ± 0,24*	5,67 ± 0,29*	5,06 ± 0,12**	5,54 ± 0,18
ПНА	70,8 ± 2,10	57,73 ± 3,86*	56,72 ± 3,86*	65,75 ± 2,23	57,25 ± 2,83
Показатели цитоархитектоники эритроцитов					
ИТ	0,32 ± 0,02	0,44 ± 0,02*	0,38 ± 0,02*	0,34 ± 0,08**	0,38 ± 0,04
ИОТ	0,13 ± 0,01	0,22 ± 0,02*	0,19 ± 0,02*	0,17 ± 0,03**	0,18 ± 0,01
ИНОТ	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,16 ± 0,05**	0,18 ± 0,03

* — достоверность различий с группой контроля $p < 0,05$, ** — достоверность различий с группой больных до лечения эналаприлом $p < 0,05$, *** — достоверность различий с группой больных до лечения эналаприлом в комбинации с метопрололом-ретард $p < 0,05$.

Обозначения: ВС — вязкость суспензии эритроцитов, МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, V — вязкость внутреннего содержимого эритроцита по P. Ross (1977), Тк — индекс ригидности эритроцитов по L. Dintenfass (1985), ХС/ФЛ — соотношение концентрации холестерина и фосфолипидов мембран эритроцитов (индекс микровязкости).

Различия изучаемых показателей касались и микрореологических характеристик. У больных ХСН при РПС наблюдалась повышенная агрегация эритроцитов, что выразилось в увеличении ПА ($p < 0,05$), СРА ($p < 0,05$) и в уменьшении ПНА ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Также у обследованных были выявлены изменения цитоархитектоники эритроцитов в виде уменьшения количества дискоцитов на 6% ($p < 0,05$) и увеличения количества обратимо трансформированных форм эритроцитов на 53% ($p < 0,05$). Вышеуказанные изменения цитоархитектоники подтверждаются повышением ИТ, ИОТ (табл. 2). Изменения показателей, характеризующих деформируемость эритроцитов у больных РПС и ХСН, имели свои особенности. У них отмечено повышение вязкости суспензии эритроцитов ($p < 0,05$), увеличение индекса микровязкости мембран ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а также уменьшение внутренней вязкости эритроцитов ($p < 0,05$) за счет снижения в них средней концентрации гемоглобина ($p < 0,05$) (табл. 2). Вышеуказанные изменения свидетельствуют об ухудшении деформируемости эритроцитов у обследованных, которое преимущественно обусловлено увеличением микровязкости эритроцитарных мембран, что подтверждает данные ряда авторов [10].

У больных РПС отмечено ухудшение макро- и микрореологических свойств крови по мере повышения функционального класса ХСН: нарастание вязкости крови, плазмы, уровня гематокрита, усиление процессов агрегации эритроцитов, увеличение количества патологически измененных форм клеток, уменьшение деформируемости эритроцитов, и как следствие вышеуказанных изменений, снижение индекса эффективности транспорта кислорода. Максимальной степени выраженности изменения гемореологических параметров достигли у больных РПС с ХСН III—IV функциональных классов. Не было обнаружено существенных различий гемореологических показателей у больных митральными и аортальными пороками сердца, осложненными ХСН.

Таким образом, для больных РПС характерно развитие гемореологических нарушений, которые прогрессируют по мере нарастания тяжести ХСН и существенно не зависят от вида порока сердца, что совпадает с данными ряда авторов [7, 13, 22].

При анализе влияния на гемореологические параметры терапии, включающей эналаприл, получены следующие результаты. У больных ХСН на фоне лечения уменьшилась вязкость цельной крови ($p < 0,05$), снизился уровень гематокрита ($p < 0,05$), повысился индекс эффективности транспорта кислорода кровью ($p < 0,05$) (табл. 1). Также отмечено снижение агрегационной способности эритроцитов, о чем свидетельствует уменьшение ПА ($p < 0,05$) и СРА ($p < 0,05$). На фоне терапии эналаприлом наблюдалась положительная динамика показателей цитоархитектоники эритроцитов: значительно увеличилось количество дискоцитов ($p < 0,05$), уменьшились значения ИТ ($p < 0,05$), ИОТ ($p < 0,05$) и ИНОТ ($p < 0,05$) (табл. 2). Также выявлено снижение микровязкости эритроцитарных мембран ($p < 0,05$) и вязкости суспензии эритроцитов ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении деформируемости эритроцитов. Проведенные исследования позволяют сделать заключение, что у больных ХСН при РПС терапия ингибитором АПФ — эналаприлом приводит к выраженному улучшению реологических свойств крови, что, вероятно, обусловлено усилением под влиянием эналаприла синтеза простагландинов, эндотелиального простаглицина, обладающих, помимо вазодилатирующего и кардиопротективного, антиагрегантным эффектом и способностью положительно влиять на деформируемость эритроцитов [4, 19, 26]. Следует учитывать также улучшение условий кровотока при возросшей пропульсивной деятельности сердца.

При анализе влияния комбинации эналаприла с метопрололом-ретард на реологические параметры крови у больных ХСН при РПС были получены следующие результаты. У обследованных на фоне лечения уменьшилась вязкость цельной крови ($p < 0,01$), снизился уровень гематокрита ($p < 0,05$), повысился индекс эффективности транспорта кислорода кровью ($p < 0,05$) (табл. 1). Агрегационная способность эритроцитов по сравнению с исходными данными значительно не изменилась ($p > 0,05$). Изменения показателей цитоархитектоники эритроцитов на фоне комбинированной терапии также были несущественными ($p > 0,05$). При анализе изменений показателей деформируемости эритроцитов у больных на фоне терапии эналаприлом в комбинации с метопрололом-

ретард было выявлено уменьшение вязкости эритроцитарных мембран ($p < 0,05$), вязкости суспензии эритроцитов ($p < 0,05$), снижение индекса ригидности эритроцитов ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, комбинированная терапия эналаприлом и метопрололом-ретард у больных ХСН при РПС привела к значимому улучшению макрореологических характеристик крови, а также к повышению деформируемости эритроцитов, которое, вероятно, обусловлено снижением интенсивности перекисного окисления липидов в мембране эритроцитов на фоне терапии [23], при этом изменений цитоархитектоники и агрегационной способности эритроцитов не наблюдалось. Последнее, возможно, связано с непосредственной блокадой метопрололом рецепторного аппарата эритроцитов [24].

ВЫВОДЫ

1. Больные ХСН при РПС имеют патологию реологических свойств крови: гипе-

рагегационный синдром, синдром гипервязкости, нарушения цитоархитектоники, деформируемости эритроцитов.

2. Степень выраженности гемореологических нарушений нарастает с повышением функционального класса ХСН и существенно не зависит от вида РПС.
3. Применение эналаприла и метопролола-ретард в комплексном лечении ХСН у больных РПС оказывает положительное влияние на реологические свойства крови. Терапия эналаприлом приводит к уменьшению вязкости цельной крови, агрегации эритроцитов, улучшению цитоархитектоники и деформируемости эритроцитов. На фоне терапии эналаприлом в сочетании с метопрололом-ретард наиболее значимо улучшается деформируемость эритроцитов преимущественно за счет уменьшения вязкости их мембран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багирова Г.Г., Баталина М.В. Лечение хронической сердечной недостаточности у больных с митральными и аортальными ревматическими пороками сердца // *Терапевт. арх.* — 2000. — № 9. — С. 63—66.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН // *Сердечная недостаточность.* — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 116—120.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.: Медиа Медика, 2000. — 266 с.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. — М.: Универсум, 1993. — 398 с.
5. Ветчинникова О.Н., Плаксина Г.В., Горенков Р.В., Морозова Н.Г. Реологические и морфологические показатели крови в оценке тяжести течения и эффективности лечения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний // *Гематология и трансфузиология.* — 2002. — № 5. — С. 29—33.
6. Галин П.Ю. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на различные звенья системы гемостаза больных хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность.* — 2001. — № 4. — С. 1—4.
7. Галин П.Ю., Коц Я.И. Нарушение реологических свойств крови у больных хронической сердечной недостаточностью и их коррекция индобуфеном // *Кардиология.* — 1994. — № 12. — С. 18—20.
8. Дзяк Г.В., Вулых Н.В. Гемостаз и гемореологические свойства крови у больных ревматическим митральным стенозом // *Врач. дело.* — 1989. — № 4. — С. 82—84.
9. Жумамбаева Р.М., Алмазов И.И. Комплексное изучение состояния микроциркуляции у больных с разными стадиями недостаточности кровообращения // *Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР.* — 1982. — № 2. — С. 68—72.
10. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции // *Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова.* — 1995. — № 6. — С. 1—17.
11. Ильяш М.Г., Бризинская Я.М., Ткаченко И.В., Сергиенко Е.Н. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с ревматизмом с недостаточностью митрального клапана // *Украинский кардиологический журн.* — 1998. — № 4. — С. 26—28.
12. Карпович Л.Г. Показатели эритроцитарного гемостаза у больных с ревматизмом с минимальной степенью активности // *Врач. дело.* — 1985. — № 1. — С. 52—53.

13. Мурашко В.В., Джанашия П.Х., Чигогидзе Н.А., Петросян Ю.С. Влияние реологических свойств крови на внутрисердечную гемодинамику у больных приобретенными митральными пороками сердца // Кардиология. — 1988. — № 5. — С. 69—71.
14. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 4—41.
15. Недошивин А.О., Вайнштейн А.Б., Кутузов А.Э. и др. Сердечная недостаточность в практике врачей-кардиологов специализированного стационара и амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 65—68.
16. Полубоярова Н.М., Алексеева Л.А., Преображенский Д.В. и др. Этиология хронической сердечной недостаточности и причины смерти больных старших возрастных групп // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 74—75.
17. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Латышева Е.В., Ганкова Е.В. Больные с клапанными пороками сердца — лечение у терапевта до и после хирургической коррекции // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 6. — С. 300—305.
18. Ткаченко И.В., Ильяш М.Г., Несукай Е.Г., Сергиенко Е.Н. Современные подходы к диагностике и лечению ревматических пороков сердца // Украинский кардиологический журн. — 2001. — № 6. — С. 60—63.
19. Федорова Т.А., Сотникова Т.И., Рыбакова М.К. и др. Клинико-гемодинамические и гемореологические эффекты каптоприла при сердечной недостаточности // Кардиология. — 1998. — № 5. — С. 49—53.
20. Braunwald E., Grossman W. Clinical aspects of heart failure / Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. — Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1992.
21. Ho K.K. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. JACC. — 1993. — 22 (suppl. A). — P. 6A—13A.
22. Li T., Chen Z., Chen H. Viscoelastic property alterations in patients with rheumatic heart disease and congestive heart failure // Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 1993. — Vol. 24, № 3. — P. 271—274.
23. Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L. et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2000. — Suppl. 36 (2). — P. 277—281.
24. Miura T., Muraoka S., Ogiso T. Protective effects of beta-blockers against 2,2'-azobis(2-amidinopropane)-dihydrochloride-induced damage // Chem. Biol. Interact. — 1995. — Vol. 30, № 97 (1). — P. 25—35.
25. Parker M. Beta-blockade in the management of chronic heart failure: another step in the conceptual evolution of neurohormonal model of the disease // Eur. Heart J. — 1996. — 17 (suppl. B). — P. 21—23.
26. Shand B.L. Haemorheological effects of losartan and enalapril in patients with renal parenchymal disease and hypertension // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14 (5). — P. 305—309.

Поступила 5.05.2007 г.