

Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее коррекции периндоприлом

О.А. Вартанова, Н.В. Михайлова, Т.Е. Морозова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Endothelial dysfunction and its correction with perindopril therapy in patients with coronary heart disease

O.A. Vartanova, N.V. Mikhailova, T.E. Morozova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить характер дисфункции эндотелия (ЭД) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения I-III функциональных классов (ФК) и возможности ее коррекции с помощью периндоприла.

Материал и методы. Обследованы 37 больных ИБС; со стенокардией I-II ФК – 22, III ФК – 15 больных; 22 мужчины, 15 женщин (средний возраст $62,2 \pm 5,3$ лет). Группу контроля (ГК) составили 16 здоровых лиц. Исследовали эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией до и через 6 недель приема периндоприла в дозе 8 мг/сут.; в ГК – однократно.

Результаты. Исходно у 79 % больных ИБС выявлена ЭД: у 42 % в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта (<10 % от исходного) и у 37 % – отсутствия прироста диаметра ПА или развития вазоконстрикции. Чаше ЭД наблюдалась у больных стенокардией III ФК, реже – у больных с I-II ФК (93 % и 69 % соответственно). На фоне лечения периндоприлом число больных с вазодилатацией >10 % увеличилось на 9 %, с вазодилатацией <10 % – на 3,5 %, с вазоконстрикцией уменьшилось на 12,5 %. Количество больных с ЭД при I-II ФК стенокардии уменьшилось на 26 %, при III ФК – на 8 %. В группе больных с I-II ФК стенокардии под влиянием периндоприла отмечено достоверное увеличение диаметра ПА на 9,8 % ($p<0,05$), линейной и объемной скоростей кровотока с $15,0 \pm 1,9$ до $41,5 \pm 2,1$ см/с ($p<0,05$) и с $2,1 \pm 0,5$ до $6,9 \pm 0,5$ мл/с, соответственно ($p<0,05$).

Заключение. Добавление периндоприла в дозе 8 мг/сут. к антиишемической терапии уменьшает проявления ЭД, что указывает на вазопротективный эффект препарата.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, периндоприл.

Aim. To investigate endothelial dysfunction (ED) in patients with coronary heart disease (CHD), stable effort angina, Functional Class (FC) I-III, as well as to study perindopril potential in ED correction.

Material and methods. The study included 37 CHD patients (22 men, 15 women; mean age $62,2 \pm 5,3$ years) with FC I-II ($n=22$) and FC III angina ($n=15$). The control group included 16 healthy individuals. Endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery (BA) was assessed in reactive hyperemia test at baseline and after 6 weeks of perindopril therapy (8 mg/d); in controls, EDVD was assessed at baseline only.

Results. At baseline, ED was observed in 79 % of CHD patients: in 42 %, as an inadequate vasodilatation effect (<10 % from the baseline), and in other 37 %, as no BA diameter increase or vasoconstriction. ED was more prevalent in individuals with FC III angina (93 %) than in participants with FC I-II angina (69 %). Perindopril therapy was associated with increased numbers of patients with vasodilatation >10 % (+9 %) or <10 % (+3,5 %), while the number of participants with vasoconstriction reduced by 12,5 %. The number of ED participants reduced by 26 % and 8 % for FC I-II and FC III, respectively. Among those with FC I-II angina, perindopril treatment was associated with significant increase in BA diameter (+9,8 %; $p<0,05$), linear and volumic blood flow velocity (from $15,0 \pm 1,9$ to $41,5 \pm 2,1$ cm/s ($p<0,05$) and from $2,1 \pm 0,5$ to $6,9 \pm 0,5$ ml/s ($p<0,05$), respectively).

Conclusion. Adding perindopril (8 mg/d) to standard anti-ischemic therapy was associated with reduced ED, which could be regarded as a vasoprotective perindopril effect.

Key words: Coronary heart disease, endothelial dysfunction, perindopril.

Введение

В клинических и экспериментальных исследованиях доказана ведущая роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2]. Важной функцией эндотелия коронарных артерий (КА) является адаптивная регуляция коронарного кровотока в соответствии с потребностью миокарда в кислороде.

В норме эндотелий сосудов секретирует как вазоконстрикторы: ангиотензин II (АТ II), эндотелин, свободные радикалы недоокисленных жирных кислот, простагландин F₂ альфа и тромбоксан A₂, так и вазодилататоры: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин, эффекты которых в физиологических условиях сбалансированы. Под влиянием различных факторов риска (ФР): артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), сахарный диабет (СД), курение, гипергомоцистеинемия и др., развивается ЭД с преобладанием вазоконстрикторных реакций в виде повышения сосудистого тонуса и локального спазма.

Одним из важных механизмов возникновения ЭД служит гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышенной выработкой ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез мощного вазоконстриктора АТ II, который в свою очередь стимулирует АТ₁ — рецепторы гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. АТ II способствует возникновению окислительного стресса, т.к. угнетает инактивацию норадреналина легкими, увеличивает активность никотинамидадениндинуклеотид (НАД)- и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-зависимой оксидазы и превращает NO в супероксид азота — один из основных окислителей липопротеидов низкой плотности (ЛНП), стимулирует окисление их макрофагами, а также участвует в образовании провоспалительных цитокинов [3,4]. Одновременно АПФ является ферментом, катализирующим распад брадикинина. При избытке АПФ и отсутствии адекватной стимуляции брадикининовых B₂-рецепторов клеток эндотелия снижается синтез NO и повышается тонус ГМК сосудов [5,6].

Таким образом, хроническая активация РААС служит важнейшим фактором, ведущим к формированию ЭД, в т.ч. при ИБС. В связи с этим применение ингибиторов АПФ (ИАПФ) у больных ИБС с целью коррекции ЭД патогенетически обосновано и целесообразно. Наибольший эффект следует ожидать от ИАПФ с высокой тканевой специфичностью, т.к. известно, что до 90 % АПФ локализовано в органах и тканях, в частности в мембранах клеток эндокарда и эндотелиальных клетках, и лишь 10 % — в плазме крови [7–9]. Одним из ИАПФ, обладающих высокой тканевой специфичностью, является периндоприл [10–12].

Целью исследования было изучение характера нарушений функции эндотелия у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и возможности их коррекции с помощью периндоприла (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

Обследованы 37 больных в возрасте 52–70 лет (средний возраст 62,2±5,3) с документированной ИБС; 22 мужчины, 15 женщин с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) — фракция выброса (ФВ) > 55 %. У всех больных была стабильная стенокардия напряжения: у 22 — I–II ФК, у 15 — III ФК. В прошлом (>1 года назад) перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 10 (23 %) больных. Выявлены сопутствующие ФР: АГ I–II ст. — у 79 %, ДЛП — у 67 % больных, СД 2 типа (СД-2) — у 24 %.

В исследование не включали больных ИМ, нестабильной стенокардией, после операции аортокоронарного шунтирования, транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики или любых других эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях в течение последних 3 месяцев до начала исследования; с ФВ ЛЖ < 40 %; с нарушениями ритма сердца: постоянной формой мерцания предсердий, синдромом преждевременного возбуждения желудочков; с обострением хронических воспалительных заболеваний легких, печени, почек для исключения возможного дополнительного воздействия на формирование ЭД системных и локальных медиаторов воспаления, а также других заболеваний, требующих назначения или коррекции медикаментозной терапии; с наличием противопоказаний к назначению ИАПФ.

До включения в исследование антиишемическую и антигипертензивную терапию (АГТ) получали 27 больных (73 %): в т.ч. антиагреганты — 62 %, липид-снижающие препараты — 18 %, β-адреноблокаторы (β-АБ) — 48 %, нитраты пролонгированного действия — 60 %, антагонисты кальция (АК) — 12 %, цитопротекторы — 15 %, диуретики — 28 % больных, дозы которых не менялись в процессе наблюдения.

На момент первичного осмотра 12 больных принимали ИАПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл), которые были отменены за 8 недель до начала исследования.

Группу контроля (ГК) составили 16 здоровых лиц в возрасте 31–39 лет (средний возраст 35,4±3,2); 10 мужчин, 6 женщин.

Дизайн исследования. На первом этапе исследования изучали исходное состояние функции эндотелия сосудов у больных ИБС, при этом анализируемые параметры сравнивались с аналогичными показателями ГК; результаты представлены в таблице 1. На втором этапе исследования, при оценке влияния периндоприла на изучаемые параметры у больных ИБС, ГК не было, исследование было неконтролируемым и несравнительным.

Все больные ИБС в течение 8 недель находились на базисной антиишемической и АГТ без ИАПФ, которая не менялась в течение всего периода наблюдения. Затем дополнительно назначали периндоприл в начальной дозе 4 мг/сут., с увеличением ее через 3–5 дней до 8 мг/сут. однократно. Длительность лечения составила 6 недель.

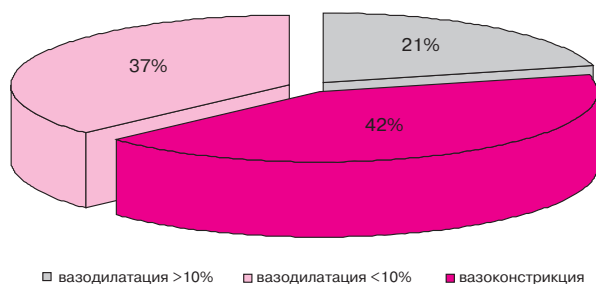


Рис. 1 Характер ЭД у больных ИБС по данным ЭЗВД в пробе с РГ.

Методы контроля функции эндотелия включали дуплексное сканирование (ДС) плечевой артерии (ПА) с изучением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) и доплеровское исследование динамики объемной и линейной скоростей кровотока (ОСК и ЛСК) до и после с использованием системы "LOGIC 400" (США), оснащенной датчиком с частотой 7,5 МГц и снабженной доплерографической функцией. Пробу с РГ выполняли по методике Celermajer DS 1992 [13] после 10–15-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении до 10 часов утра натощак после 24-часового перерыва в приеме лекарственных препаратов. ПА лоцировали на 2–10 см выше локтевого сгиба. Диаметр (Д) ПА измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров на границе между интимой и средним слоем артерии. Измерения проводили до компрессии и через 70 сек после декомпрессии – времени максимальной дилатации сосуда в норме. В манжете, расположенной проксимальнее изучаемого участка, в течение 4 мин создавали давление, превышающее систолическое артериальное давление (САД) у данного пациента на 50 мм рт.ст. Затем давление устраняли, вследствие чего в дистальном отделе ПА увеличивались кровенаполнение и скорость кровотока, т.е. создавалась РГ. Измерения производили в фазу систолы, соответствующей зубцу Т на электрокардиограмме, в нескольких последовательных циклах. Нормальной реакцией ПА в пробе с РГ является ее дилатация > 10 % от исходного Д, патологической реакцией – дилатация < 10 % или вазоконстрикция [14]. С по-

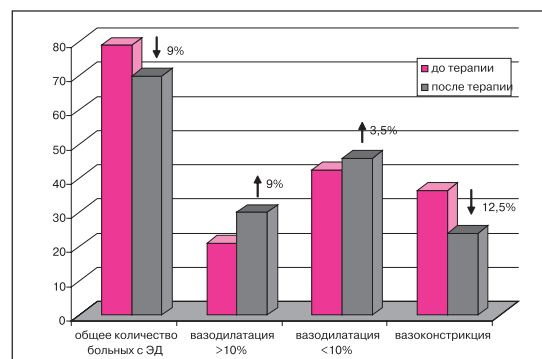


Рис. 2 Влияние периндоприла на ЭД у больных ИБС.

мощью импульсно-волнового доплера оценивали ЛСК и ОСК в ПА до и после компрессии.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере с применением прикладных программ EXCEL 7.0 и STATISTICA 6.0. Для анализа достоверности различий использовалась методика расчетов доверительных интервалов (ДИ) для усредненных показателей параметров выборки с установлением достоверности различий с помощью *t*-критерия Стьюдента: различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты ДС ПА с исследованием ЭЗВД в пробе с РГ свидетельствовали о том, что у 79 % больных ($n=29$) ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК на фоне исходной базисной антиишемической терапии без ИАПФ выявлена ЭД. При этом у 42 % больных была ЭД в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. < 10 % от исходного, у 37 % – в виде отсутствия прироста Д ПА или развития патологической вазоконстрикции. У остальных больных (21 %) была зарегистрирована вазодилатация > 10 % от исходного значения, что аналогично показателям, полученным в ГК, где у 100 % пациентов в ответ на РГ развивалась физиологическая вазодилатация > 10 % (рисунок 1).

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС и здоровых лиц по данным ДС ПА в пробе с РГ

показатели	Здоровые ($n=16$)		Больные ИБС ($n=37$)					
			Всего ($n=37$)		II ФК ($n=22$)		III ФК ($n=15$)	
	до	после компрессии	до	после компрессии	до	после компрессии	до	после компрессии
ЭЗВД								
Д ПА, мм	4,1±0,11	4,6±0,07*	4,00±0,18	4,20±0,13*	3,9±0,0,21	4,1±0,15*	4,0±0,19	4,1±0,12*
Δ, %		12,0		+5#		5,1#		2,5#
Доплеровское исследование скоростных потоков крови								
ЛСК, см/с	15,02±2,08	42,16±2,14*	14,67±2,13	35,80±2,76*	14,82±2,14	36,17±2,26*	14,36±2,13	27,84±2,14*
Δ, %		180,7		144,0#		144,1#		93,9#
ОСК, мл/с	2,09±0,51	7,21±0,86*	2,03±0,47	5,35±0,72*	2,02±0,54	5,39±0,65*	1,98±0,47	4,22±0,69*
Δ, %		245,0		163,5#		166,8#		113,1#

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с данными до компрессии, # – $p < 0,05$ – по сравнению со здоровыми; Δ – изменение показателя в %.

Таблица 2

Влияние периндоприла на показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС
по данным ДС ПА в пробе с РГ

Показатели	Больные ИБС (n=37)				II ФК (n=22)				III ФК (n=15)			
	исходно		периндоприл		исходно		периндоприл		исходно		периндоприл	
	до	после компрессии	до	после компрессии	до	после компрессии	до	после компрессии	до	после компрессии	до	после компрессии
ЭЗВД												
Д ПА, мм	4,00±0,18	4,20±0,13	4,1±0,14	4,3±0,18	3,90±0,21	4,1±0,15	4,1±0,13	4,5±0,1*#	4,0±0,19	4,1±0,12	4,1±0,14	4,2±0,11
Δ, %	5		4,9		5,1		9,8*#		2,5		2,4	
Допплеровское исследование скоростных потоков крови												
ЛСК, см/с	14,67±2,13	35,80±2,76*	14,9±2,0	40,7±2,4*#	14,82±2,14	36,17±2,26*	15,0±1,9	41,5±2,1*#	14,36±2,13	27,84±2,14*	14,9±1,9	39,6±1,8*#
Δ, %	144,0*		173*#		144,1*		176,7*#		93,9		165,8*#	
ОСК, мл/с	2,03±0,47	5,35±0,72*	2,1±0,5	6,0±0,7*#	2,02±0,54	5,39±0,65**	2,1±0,5	6,9±0,5*#	1,98±0,47	4,22±0,69*	2,1±0,5	6,4±0,6*#
Δ, %	163,5*		185,7*#		166,8*		228,6*#		113,1*		204,8*#	

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность отличий по сравнению с данными до компрессии, # – $p < 0,05$ – по сравнению с данными до периндоприла; Δ – изменение показателя в %.

Помимо этого, у больных ИБС отмечен достоверный и недостаточный прирост Д ПА с $4,00 \pm 0,18$ до $4,20 \pm 0,13$ мм (в среднем на 5 %), тогда как в ГК данный показатель достоверно увеличился на 12 % – с $4,10 \pm 0,11$ до $4,60 \pm 0,07$ мм ($p < 0,05$), что также свидетельствует о снижении функциональной активности эндотелия у больных ИБС.

ЛСК и ОСК у здоровых лиц в условиях пробы с РГ под влиянием компрессии возросли с $15,02 \pm 2,08$ до $42,16 \pm 2,14$ см/с ($p < 0,05$) и с $2,09 \pm 0,51$ до $7,21 \pm 0,86$ мл/с ($p < 0,05$), соответственно, что свидетельствует о сохранности у них вазодилатирующей функции эндотелия. У больных ИБС исходные показатели достоверно не отличались от показателей здоровых лиц. В пробе с РГ отмечено достоверное увеличение ЛСК и ОСК, однако степень прироста была ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о снижении вазодилатирующего резерва у больных ИБС. ЛСК возросла с $14,67 \pm 2,13$ до $35,80 \pm 2,76$ см/с ($p < 0,05$), ОСК – с $2,03 \pm 0,47$ до $5,35 \pm 0,72$ мл/с ($p < 0,05$). Имели место отличия в вазомоторной реакции у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии: у больных с III ФК проявления ЭД выражены в большей степени, чем у больных I-II ФК (таблица 1).

Показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС со стабильной стенокардией I-II и III ФК под влиянием лечения периндоприлом 8 мг/сут. по данным ДС ПА свидетельствовали о том, что на фоне периндоприла отмечено улучшение функционального состояния эндотелия в целом по группе больных ИБС. Отмечена достоверная динамика показателей ЭЗВД и скоростных потоков крови, степень выраженности которых была большей при I-II ФК стенокардии. Достоверное увеличение Д ПА на 9,8 % ($p < 0,05$) отмечено у больных с I-II ФК стенокардии (таблица 2).

Индивидуальный анализ динамики ЭД на фоне лечения периндоприлом показал, что количество больных ИБС с нарушенной функцией эндотелия в целом уменьшилось на 9 %, при этом число лиц с вазодилатацией > 10 % увеличилось на 9 %, а с вазо-

констрикцией уменьшилось на 12,5 % (рисунок 2). Наибольший положительный эффект на фоне приема периндоприла отмечен у больных с I-II ФК стенокардии: среди них количество больных с ЭД уменьшилось на 26 %, в то время как среди больных с III ФК – на 8 %.

Обсуждение

На первом этапе исследования была изучена функция эндотелия сосудов у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК в сравнении со здоровыми лицами. Важно отметить, что к моменту включения в исследование большинство больных ИБС получали антиишемическую терапию β-АБ, статинами, АК, антиагрегантами, но без ИАПФ.

В ГК у 100 % обследованных были получены высокие показатели функциональной активности эндотелия, тогда как в группе больных ИБС только у 21 % была сохранена вазодилатирующая функция эндотелия, а у остальных 79 % выявлены достоверные признаки ЭД. ЭД представлена в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта (< 10 % от исходного) и в виде парадоксального сосудистого ответа на вазодилатирующие стимулы: вазоконстрикции или отсутствия прироста Д ПА. Степень выраженности ЭД увеличивается с ростом ФК стенокардии. Эти данные согласуются с представлениями о важной роли ЭД в прогрессировании клинической симптоматики ИБС.

В современной кардиологии осознание и оценка роли тканевой РААС в поддержании нормальной эндотелиальной функции и физиологического состояния сосудов начинают оказывать влияние на выбор фармакотерапии ССЗ, в т.ч. ИБС. Активацию плазменной и, в особенности, тканевой РААС обнаруживают уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса в микроциркуляторном русле и вокруг атеросклеротической бляшки у больных ИБС [15]. В связи с этим подавление активности локального АПФ, торможение развития ЭД и атеросклеротического процесса с помощью лекарствен-

ных средств, блокирующих активность РААС, уменьшающих продукцию АТ II и разрушение брадикинина, является патогенетически обоснованным подходом [16–18].

В настоящее время существует более тридцати оригинальных ИАПФ и их генериков. Их совершенствование шло по пути создания препаратов с большей специфичностью к тканевым АПФ. Для данного исследования был выбран ИАПФ с высокой аффинностью к тканевой РААС — периндоприл в большой дозе (8 мг/сут.), которая по данным международных, рандомизированных, клинических исследований — EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), проект PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), обладает высокой эффективностью в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смертности и повторного ИМ в сочетании с безопасностью при длительном применении [19].

Результаты исследования показали, что добавление периндоприла в дозе 8 мг/сут. к базовой антиишемической терапии способствует достоверному улучшению функциональных показателей эндотелия у больных ИБС со стабильной стенокардией на протяжении I–III ФК. Наиболее выраженная динамика имеет место у больных стенокардией I–II ФК. Меньшая степень влияния периндоприла на показатели ЭД у больных стенокардией III ФК, видимо, связана с большей выраженностью атеросклеротического процесса и с более низким компенсаторным потенциалом эндотелия у этой категории больных в отличие от больных стенокардией I–II ФК.

Таким образом, при ИБС различные факторы сердечно-сосудистого риска нарушают баланс

между важнейшими функциями эндотелия, что реализуется в прогрессировании процессов атеросклероза и сердечно-сосудистых событиях. Одним из новых направлений фармакотерапии больных ИБС рассматривают использование лекарственных средств, позволяющих корригировать ЭД, имеющуюся у данной категории больных. Одним из таких препаратов является ИАПФ периндоприл, который при назначении в больших дозах оказывает корригирующее воздействие на функцию эндотелия у больных ИБС, а также способствует профилактике осложнений коронарного и церебрального атеросклероза, улучшая показатели выживаемости, о чем свидетельствуют данные ранее выполненных международных исследований [19–21].

Заключение

Коррекция нарушенной функции эндотелия при ИБС и атеросклерозе рассматривается как обязательная часть терапевтической и профилактической программ, а также как критерий оценки их эффективности.

Нарушения эндотелиальной функции выявлены у 79 % больных ИБС со стабильной стенокардией I–III ФК, степень выраженности которых увеличивается с возрастанием ФК стенокардии. Добавление периндоприла в дозе 8 мг/сут. к базовой антиишемической терапии способствует уменьшению степени выраженности ЭД, что указывает на вазопротективный эффект препарата. Достоверное улучшение функциональных показателей эндотелия у больных стенокардией I–II ФК по сравнению с III ФК связано, вероятно, с более высоким компенсаторным потенциалом эндотелия у данной категории больных.

Литература

- Алмазов В.А., Беркович О.А., Симникова М.Ю., и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. Кардиология 2001; 5: 26–9.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х.: Торсинг 2000; 432 с.
- Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation 1996; 94: 2756–67.
- Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? Circ Res 1999; 85: 643–50.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10(1): 12–7.
- Иванова О.В. Эндотелиальная дисфункция — важный этап атеросклеротического поражения сосудов. Тер архив 1997; 6: 75–8.
- Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharmacol Rev 1995; 47: 25–49.
- Pieruzzi F, Abassi ZA, Keiser HR. Expression of renin-angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats with experimental heart failure. Circulation 1995; 92: 3105–12.
- Dzau V, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl. L): 1–20.
- Абидова К.Р. Влияние патогенетической терапии на функцию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца. Укр кардиолог ж 2001; 4: 19–27.
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). Вопр мед хим 2001; 1: 23–8.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Актуальные вопросы лечения стенокардии. Регистр лекарственных средств России. Справочное издание для врачей. Кардиология 2007; 10: 5–15.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.
- Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial

- artery flow-mediated vasodilatation. Am J Cardiol 2001; 88(2A): 31E-4.
15. Gibbons GH. Mechanisms of vascular remodelling in hypertension — role of autocrine-paracrine vasoactive factors. Curr Opin Nephrology 1995; 4: 189–96.
 16. Ferrari R, Guardigli G, Cicchitelli G, et al. Cardioprotection with ACE inhibitors, non-angiotensin II-related mechanisms. Eur Heart J 2000; 2(Suppl. 1): 122–8.
 17. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharmacol Rev 1995; 47: 25–49.
 18. Hornig B, Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans. Drugs 1997; 5: 42–7.
 19. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
 20. Chalmers J. Naal, MacMahon S. On behalf of the PROGRESS Management Committee. PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study): regional characteristic of the study population at baseline. J Hypertens 2002; 18(Suppl. 1): 13–9.
 21. Tsuioshi M, Masato T, Hiroaki S, et al. Long-term treatment with perindopril ameliorates Dobutamine-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Jpn J Pharmacology 2002; 88: 100–7.

Поступила 15/02–2008