

## 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±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. Чаще 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±1,9 до 41,5±2,1 см/с (p<0,05) и с 2,1±0,5 до 6,9±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±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±1,9 to 41,5±2,1 cm/s (p<0,05) and from 2,1±0,5 to 6,9±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 F<sub>2</sub> альфа и тромбоксан A<sub>2</sub>, так и вазодилататоры: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин, эффекты которых в физиологических условиях сбалансированы. Под влиянием различных факторов риска (ФР): артериальная гипертония (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 АТ<sub>1</sub> – 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 В<sub>2</sub>-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.

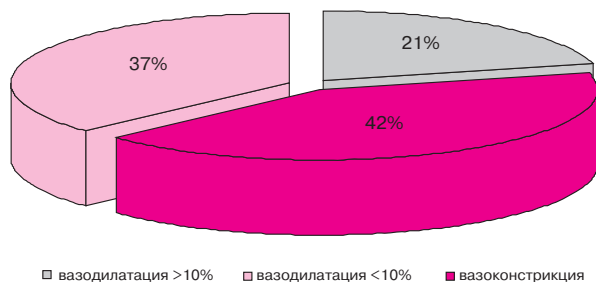


Рис. 1 Характер ЭД у больных ИБС по данным ЭЗВД в пробе с РГ.

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 Selinger 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-

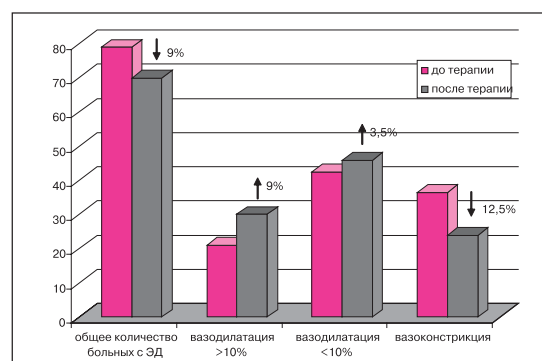


Рис. 2 Влияние периндопила на ЭД у больных ИБС.

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)					
	до	после компрессии	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±0,18 до 4,20±0,13 мм (в среднем на 5 %), тогда как в ГК данный показатель достоверно увеличился на 12 % – с 4,10±0,11 до 4,60±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±2,08 до 42,16±2,14 см/с (p<0,05) и с 2,09±0,51 до 7,21±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±2,13 до 35,80±2,76 см/с (p<0,05), ОСК – с 2,03±0,47 до 5,35±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 лекарственных

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 напряжения 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

1. 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.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х.: Торсинг 2000; 432 с.
3. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation 1996; 94: 2756–67.
4. Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? Circ Res 1999; 85: 643–50.
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10(1): 12–7.
6. Иванова О.В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап атеросклеротического поражения сосудов. Тер архив 1997; 6: 75–8.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Абидова К.Р. Влияние патогенетической терапии на функцию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца. Укр кардиолог ж 2001; 4: 19–27.
11. 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.
12. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Актуальные вопросы лечения стенокардии. Регистр лекарственных средств России. Справочное издание для врачей. Кардиология 2007; 10: 5–15.
13. 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.
14. 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