

## Долгосрочная терапия сульфгидрильным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента замедляет утолщение комплекса «интима-медия» сонных артерий, улучшает показатели обмена оксида азота и окислительного стресса у пациентов с впервые диагностированной первичной мягкой артериальной гипертонией\*

Наполи К.<sup>a,b</sup>, Бруцессе Дж.<sup>c</sup>, Игнарро Л. Дж.<sup>d</sup>, Крими Э.<sup>e</sup>, де Нигрис Ф.<sup>a</sup>, Вильямс-Игнарро Ш.<sup>f</sup>, Либарди С.<sup>b</sup>, Соммесе Л.<sup>a</sup>, Фиорито К.<sup>b</sup>, Манчини Ф. П.<sup>g</sup>, Каччиаторе Ф.<sup>h</sup>, Лигуори А.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Школа медицины, II Университет Неаполя, Неаполь, Италия; <sup>b</sup>Мультимедика, Милан, Италия; <sup>c</sup>Госпиталь Пеллегрини, Неаполь, Италия; <sup>d</sup>Университет Калифорнии, Лос-Анжелес, США; <sup>e</sup>Гарвардская Медицинская школа, Бостон, США; <sup>f</sup>Давид Геффен, медицинская школа, Лос-Анжелес, США; <sup>g</sup>Университет Саннио, Беневенто, Италия; <sup>h</sup>Общество Сальваторе Маугери, Телесе Терме, Италия

**Введение.** Сульфгидрильные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) обладают подтвержденным в экспериментальных исследованиях антиатерогенным эффектом, а также отмеченным в клинических условиях антиокислительным действием. Тем не менее, остается открытым вопрос о наличии у ИАПФ клинически значимых антиатеросклеротических свойств.

**Цель.** У пациентов с мягкой артериальной гипертонией (АГ) был изучен эффект сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла, в сравнении с действием карбоксильного ИАПФ эналаприла, на выраженность атеросклероза сонных артерий (СА) – толщину комплекса «интима-медия» (ТКИМ) и диаметр (D) просвета сосудов, а также на показатели системного окислительного стресса (ОС) – уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и изопростана.

**Материал и методы.** В 2001г было начато проспективное, рандомизированное, клиническое исследование, в которое вошли 48 пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ и без дополнительных факторов риска (ФР) атеросклероза (например, гиперлипидемии, курения, атеросклероза в семейном анамнезе или сахарного диабета). Пациенты рандомизированно получали либо эналаприл 20 мг/сут (n=24), либо зофеноприл (n=24) 30 мг/сут.

Запланированная продолжительность исследования составила 5 лет. У всех участников показатели ТКИМ и D просвета сосудов определялись при ультразвуковом исследовании (УЗИ) СА исходно, через 1, 3 и 5 лет. Оценивались уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и изопростанов.

**Результаты.** Исходные показатели ТКИМ правой и левой общих СА достоверно не различались в обеих группах вмешательства. На протяжении 5 лет наблюдения значения ТКИМ продолжала достоверно снижаться в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла (p<0,05 для сравнения между группами). У принимавших зофеноприл больных такой положительный эффект сопровождался улучшением показателей обмена NO и ОС.

**Заключение.** Долгосрочная терапия сульфгидрильным ИАПФ зофеноприлом оказывает не только антигипертензивное действие, но и препятствует увеличению показателей ТКИМ СА у пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ.

Адаптированный перевод Am Heart J 2008;156:1154.e1-1154.e8.

Поступила 18/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 93-101

### Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension

Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L. J., Crimi E., de Nigris F., Williams-Ignarro S., Libardi S., Sommesse L., Fiorito C., Mancini F. P., Cacciatore F., Liguori A.

**Aim.** Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors exert antiatherosclerotic effects in preclinical models and antioxidant effects in patients. However, whether ACE inhibitors have any clinically significant antiatherogenic effects remains still debated.

**Objectives.** In mildly hypertensive patients, we evaluated the effect of the sulfhydryl ACE inhibitor zofenopril in comparison with the carboxylic ACE inhibitor enalapril on carotid atherosclerosis (intima-media thickness [IMT] and vascular lumen diameter) and systemic oxidative stress (nitrite/nitrate, asymmetrical dimethyl-L-arginine, and isoprostanes).

**Material and methods.** In 2001, we started a small prospective randomized clinical trial on 48 newly diagnosed mildly hypertensive patients with no additional risk factors for atherosclerosis (eg, hyperlipidemia, smoke habit, familiar history of atherosclerosis-related diseases or diabetes). Patients were randomly assigned either to the enalapril (20 mg/d, n = 24) or the zofenopril group (30 mg/d, n = 24); the planned duration of the trial was 5 years. Carotid IMT and vascular lumen diameter were determined by ultrasonography for all patients at baseline and at 1, 3, and 5 years. Furthermore, nitrite/nitrate, asymmetrical dimethyl-L-arginine, and isoprostane levels were measured.

\* Материалы статьи были представлены в виде тезисов на симпозиуме Европейского Общества Кардиологов «Современный взгляд на роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов высокого риска» (1 сентября 2003г, Вена, Австрия); на 65-ом Национальном конгрессе Итальянского общества кардиологов (13 декабря 2004г, Рим, Италия); на пленарном заседании «Ренин-ангиотензиновая система и окислительный стресс» в рамках 4-го Международного форума, посвященного проблеме антагонизма в отношении рецепторов ангиотензина II (28 января 2005г, Монте-Карло, Монако); а также на ежегодном конгрессе Европейского общества по изучению атеросклероза (10 июня 2007г, Хельсинки, Финляндия).

**Results.** In our conditions, IMT of the right and left common carotid arteries was similar at baseline in both groups (P = NS). Intima-media thickness measurements until 5 years revealed a significant reduction in the zofenopril group but not in the enalapril group (P = .05 vs enalapril-treated group). This effect was coupled with a favorable nitric oxide/oxidative stress profile in the zofenopril group.

**Conclusion.** Long-term treatment with the sulfhydryl ACE inhibitor

zofenopril besides its blood pressure-lowering effects may slow the progression of IMT of the carotid artery in newly diagnosed mildly hypertensive patients. (Am Heart J 2008;156:1154.e1-1154.e8.)

Adopted translation Am Heart J 2008;156:1154.e1-1154.e8.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 93-101

В настоящее время разработано множество эффективных вариантов фармакологического контроля артериального давления (АД). Некоторые лекарственные средства не только влияют на нарушения гемодинамики при артериальной гипертензии (АГ), но и оказывают активное воздействие на состояние сосудистой стенки. Известно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) обладают благоприятным эффектом на функцию сосудистого эндотелия [1-4]. Согласно результатам экспериментальных исследований, ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (АТ II) (БРА) предотвращают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, формирование неоинтимы и отложение холестерина (ХС) в стенке аорты [5-8]. Эти эффекты частично обусловлены повышением уровней брадикинина – биологически активного вещества, распаду которого способствует АПФ. Брадикинин стимулирует синтез оксида азота (NO) и обладает вазодилатирующим и тканепротективным действием даже в присутствии АТ II [1-3]. За счет блокады синтеза АТ II, ИАПФ также подавляют продукцию суперокислительных радикалов (СОР). Это, в свою очередь, способствует устранению дисбаланса между NO и СОР, характерного для эндотелиальной дисфункции (ЭД). Таким образом, ИАПФ могут играть ключевую роль в лечении атеросклероза, независимо от их вазодилатирующего и антигипертензивного действия [1]. В экспериментальных исследованиях было показано, что препараты этого класса способны замедлять развитие атеросклероза у животных, причем наиболее эффективными являются ИАПФ, в состав молекулы которых входит антиокислительная сульфгидрильная группа [9-21]. Хроническое повышение плазменных уровней АПФ приводит к структурным изменениям стенки сонных артерий (СА) [22]. В то же время, в исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril-2) [23] терапия рамиприлом не уменьшала толщину комплекса «интима-медия» (ТКИМ) у больных с атеросклерозом СА, по сравнению с приемом плацебо [23, 24]. Сходные результаты были получены в клиническом испытании симвастатина и эналаприла, которые рандомизированно назначались больным с нормохолестеринемией [24]. Терапия фозиноприлом и правастатином не оказывала достоверного влияния на показатели ТКИМ СА у лиц с повышенной экскрецией альбумина с мочой [25]. Иные результаты были получены в исследованиях PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study) и SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) [26, 27]. Таким образом, доказательная база, подтверждающая наличие выраженного антиатеросклеротического эффекта ИАПФ у человека, остается достаточно ограниченной.

ИАПФ различаются по химическим функциональным группам, входящим в состав их молекул. Отличающийся химический состав может обуславливать различия в эффектах, наблюдаемых *in vivo* и *in vitro*. В состав

молекулы ИАПФ каптоприла входит сульфгидрильная группа, которая связывается с ионом цинка в активном центре АПФ. Молекулы эналаприлата и зофеноприла содержат, соответственно, карбоксильную группу и 2 сульфгидрильные группы [28, 29]. Ингибирование АПФ препаратами, содержащими сульфгидрильную группу, повышает активность NO и уменьшает выраженность ОС в эндотелиоцитах человека [30], а также у пациентов с эссенциальной АГ [31]. Содержащие сульфгидрильную группу ИАПФ нормализуют продукцию нитратов и снижают повышенные уровни асимметричного диметил-L-аргинина (asymmetrical dimethyl-L-arginine, ADMA) у больных АГ [31]. Зофеноприл усиливает эндотелиальную продукцию NO, замедляет прогрессирование атеросклероза и препятствует образованию активных форм кислорода (АФК) [9, 13, 32, 33]. Этот препарат предупреждает окисление плазменных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), подавляет формирование окислительных эпитопов в артериальной стенке и препятствует прогрессированию атеросклероза у мышей с генетически индуцированным отсутствием аполипопротеина Е (апоЕ) [13].

До настоящего времени, остаются недостаточно изученными долгосрочные эффекты ИАПФ на выраженность атеросклероза у человека. С целью изучения этой проблемы, в 2001г был разработан дизайн проспективного, рандомизированного, клинического испытания, сравнивающего эффективность нессульфгидрильного ИАПФ эналаприла и сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла в отношении предупреждения прогрессирования атеросклероза СА у пациентов с впервые диагностированной АГ (но без дополнительных факторов риска (ФР) атеросклероза). Ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения в В-режиме широко используется для неинвазивной диагностики атеросклероза [34]. Показатель ТКИМ общей СА (ОСА) является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности [35].

## Методы

**Участники и методы исследования.** В исследование были включены 48 пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ. Критериями исключения являлись следующие признаки: наличие иных классических ФР коронарной болезни сердца (КБС) (например, сахарного диабета (СД)/нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), гиперлипидемии (ГЛП), курения либо атеросклероза в семейном анамнезе); предшествующая или сопутствующая терапия ИАПФ, антиагрегантами или антикоагулянтами; ишемические события в анамнезе; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями АГ были уровни систолического АД (САД) > 160 мм рт.ст. либо диастолического АД (ДАД) > 95 мм рт.ст. ГЛП диагностировали при уровнях общего ХС (ОХС) > 220 мг/дл, ХС ЛНП > 140 мг/дл либо триглицеридов (ТГ) > 50 мг/дл и/или при приеме гиполипидемических препаратов. Рандомизация пациентов по группам (гр.) вмешательства выполнялась с помощью

Таблица 1

Исходные клинические характеристики участников исследования

	Гр. эналаприла (n=24)	Гр. зофеноприла (n=24)
Возраст (лет)	42,3±6,5	43,4±7,7
Пол, мужчины/женщины	16/8	15/9
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	20,5±2,7	20,7±2,9
Курение в анамнезе	5 (20,8)	5 (20,8)
ГЛП в анамнезе	0	0
Ишемические события в семейном анамнезе	5 (20,8)	5 (20,8)
СД	0	0
Прием антагонистов кальция	2 (8,3)	2 (8,3)
Прием аспирина	0	0
Прием статинов	0	0

Примечание: показатели представлены в виде абсолютных значений (процентов), если не указано иное.

Таблица 2

Уровни АД и показатели липидного обмена у участников исследования

	Гр. эналаприла (n=24)	Гр. зофеноприла (n=24)
	<i>САД (мм рт. ст.)</i>	
Исходно	163,5±6,4	172,0±6,2*
Через 1 год	138,3±11,8	137,2±8,6
Через 5 лет	136,6±12,5	137,7±12,6
	<i>ДАД (мм рт. ст.)</i>	
Исходно	100,0±5,4	102,5±6,1
Через 1 год	75,9±9,8	76,5±6,4
Через 5 лет	75,9±9,8	77,5±10,6
	<i>ОХС (мг/дл)</i>	
Исходно	195,8±21,5	197,9±23,8
Через 1 год	192,8±33,1	196,5±31,3
Через 5 лет	199,2±52,6	201,0±34,0
	<i>ТГ (мг/дл)</i>	
Исходно	147,2±72,8	152,9±63,4
Через 1 год	154,7±73,2	155,6±69,2
Через 5 лет	150,0±69,7	152,1±69,6
	<i>ХС ЛВП (мг/дл)</i>	
Исходно	52,7±10,9	53,7±11,9
Через 1 год	58,2±16,2	57,3±13,7
Через 5 лет	57,3±10,8	56,2±10,5
	<i>ХС ЛНП (мг/дл)</i>	
Исходно	131,5±29,2	129,5±24,8
Через 1 год	132,7±26,1	127,2±26,3
Через 5 лет	130,9±24,8	130,7±20,7

Примечание: \*  $p < 0,01$  для сравнения с гр. эналаприла.

компьютерной генерации случайных чисел; врачи-исследователи получали списки рандомизации в запечатанных конвертах. Повторное обследование участников осуществлялось через 1, 3 и 5 лет. Для каждого пациента оценивалось соблюдение протокола, как во время запланированного повторного обследования, так и в ходе рутинного амбулаторного наблюдения. Протокол исследования отвечал требованиям Хельсинкской Декларации и был одобрен локальным этическим комитетом.

**Ультразвуковое исследование сонных артерий.** УЗИ СА у всех пациентов выполнялось двумя специалистами во избежание систематической ошибки, связанной с т.н. вариацией результатов исследователей (*interobserver variability*). Воспроизводимость результатов исследований,

выполненных в один и тот же день, либо в разные дни, была достаточно хорошей. Для полученных в один и тот же день измерений ТКИМ и D просвета сосудов ОСА коэффициенты вариации составляли 2,7% и 2,5%, соответственно; для полученных в различные дни показателей эти коэффициенты достигали 5,0% и 5,2%, соответственно. Показатели ТКИМ СА измерялись при УЗИ высокого разрешения в В-режиме (датчик высокого разрешения с частотой 7,5 МГц; аппарат Sonos-5500, Philips Medical Systems, Andover, MA), по описанной ранее методике [36,37]. Состояние стенок СА оценивалось в продольной и поперечной проекциях. Выполнялось УЗИ ОСА, лукович СА, а также наружных и внутренних СА (НСА, ВСА). Наличие

Динамика показателей ТКИМ и D просвета СА

	Гр. эналаприла (n=24)			Гр. зофеноприла (n=24)		
	Справа	Слева	Справа и слева	Справа	Слева	Справа и слева
ТКИМ исходно (мм)	0,69±0,09	0,70±0,11	0,70±0,10	0,70±0,11	0,70±0,10	0,70±0,11
Через 1 год	0,72±0,08	0,72±0,10	0,72±0,10	0,72±0,12	0,72±0,10	0,72±0,11
Через 3 года	0,74±0,08	0,73±0,11	0,74±0,11	0,72±0,09*	0,72±0,08*	0,72±0,08*
Через 5 лет	0,79±0,09	0,78±0,11	0,78±0,10†	0,74±0,10‡	0,74±0,11‡	0,74±0,11‡,§
D просвета сосудов исходно (мм)	5,96±0,79	5,94±0,73	5,95±0,76	6,00±0,87	6,02±0,78	6,01±0,82
Через 1 год	5,97±0,66	5,95±0,55	5,96±0,60	5,99±0,79	5,98±0,71*	5,99±0,70*
Через 3 года	5,99±0,66	5,96±0,55	5,98±0,60	6,02±0,74‡	5,99±0,70*	6,01±0,72‡
Через 5 лет	6,00±0,61	6,00±0,57	6,00±0,59	6,03±0,75‡	6,04±0,75‡	6,04±0,75‡,¶
Среднее ежегодное относительное изменение ТКИМ (%/год)	2,90	2,29	2,29	1,14	1,14	1,14
Среднее ежегодное относительное изменение D просвета сосудов (%/год)	0,13	0,20	0,17	0,10	0,07	0,10

Примечание:

\* Межгрупповые сравнения;  $p < 0,05$  для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа повторных измерений.

† Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет;  $p = 0,008$  по данным дисперсионного анализа.

‡ Межгрупповые сравнения;  $p < 0,01$  для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа повторных измерений.

§ Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет;  $p = 0,210$  по данным дисперсионного анализа.

|| Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет;  $p = 0,800$  по данным дисперсионного анализа.

¶ Внутригрупповые сравнения значений, полученных исходно и через 5 лет;  $p = 0,896$  по данным дисперсионного анализа.

атеросклеротического поражения в виде бляшек (АБ) либо изменения экзогенности сосудистой стенки оценивалось во всех сегментах правой и левой СА, а именно в ОСА, бифуркации и ВСА. Наличие АБ регистрировали на основании утолщения сосудистой стенки, ее неровности или смещения, а также сужения **D просвета сосуда**. Изменение экзогенности сосудистой стенки свидетельствовало о ее кальцификации, как дополнительном признаке атеросклеротического поражения. Площадь сосудистой стенки правой и левой ОСА рассчитывалась как разница между общей площадью артерии и площадью ее просвета, при условии сферической формы просвета сосуда и сферической либо овальной формы внешнего **D сосуда**. **Площадь стенки СА (А), при условии их сферической конфигурации**, рассчитывалась по формуле:  $A = \pi r^2 - \pi(r - \text{ТКИМ})^2$ , где  $r$  – радиус артерии и ТКИМ – показатель толщины сосудистой стенки. Показатель ТКИМ дальней стенки СА рассчитывался как расстояние между границей «просвет сосуда – интима» (верхний край первой эхопозитивной линии) и границей «медия – адвентиция» (ведущий край второй эхопозитивной линии). Значения ТКИМ ОСА оценивались с двух сторон, на трех уровнях (1, 2 и 3 см проксимальнее бифуркации); при последующем анализе данных использовалась средняя величина ТКИМ. При нарушении структуры АБ [38], что проявлялось в виде серых экзогенных зон (размягчение АБ) либо белых зон повышенной экзогенности (кальцификация) в просвете сосуда, измерение ТКИМ на данном участке не выполняли. При УЗИ пациенты находились в положении сидя, с небольшим поворотом головы в сторону, противоположную позиции датчика.

**Измерение артериального давления.** Уровни АД измеряли исходно и во время последующих ежегодных обследований, с помощью ртутного сфигмоманометра, по стандартной методике, через 10 мин отдыха, в положении пациента лежа на спине [31]. Уровни САД и ДАД (мм рт.ст.) определялись по I и V тону Короткова, соответственно.

Измерение АД выполняли непосредственно перед УЗИ СА, после приема изучаемых препаратов. Измеряющим АД врачам не были известны исходные характеристики пациентов и их гр. рандомизации.

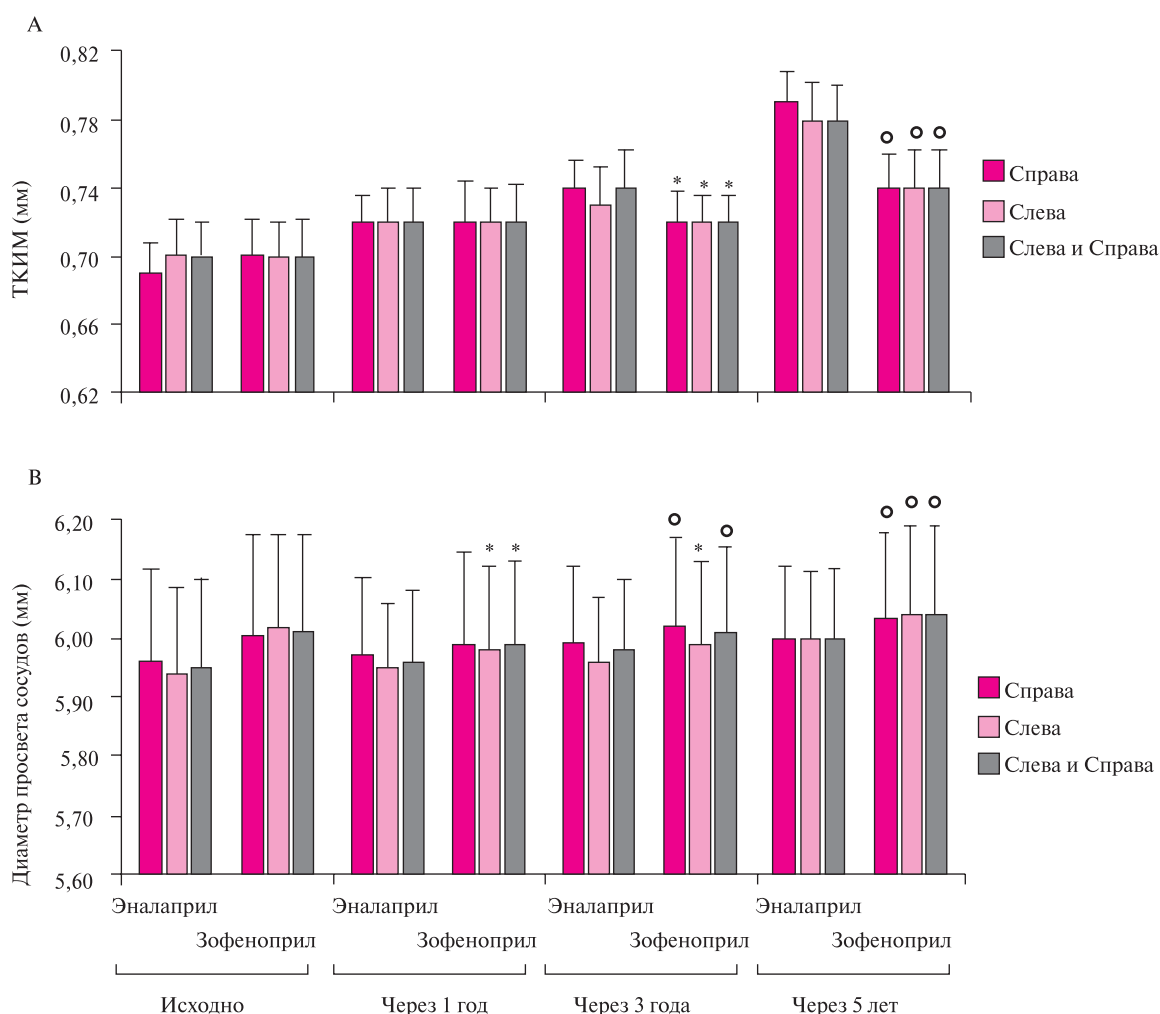
**Определение индекса массы тела.** Измерение массы тела (МТ) пациентов выполняли без одежды (в белье), с использованием одних и тех же весов. Рост измеряли с помощью ростомера. Индекс МТ рассчитывали по стандартной формуле:  $\text{МТ (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$ .

**Определение плазменных уровней нитритов/нитратов, ADMA и изопростана.** Плазменные уровни нитритов/нитратов (NOx) определялись классическим методом Грисса [31]. Содержание нитритов плазмы рассчитывалось по стандартной кривой ферментного образования нитритов из  $\text{NaNO}_3$ . Уровни ADMA определялись методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [31]. Содержание ADMA в плазме рассчитывалось по стандартной кривой для синтетического ADMA (Sigma Chemical Co.). Зарегистрированная вариабельность метода составила  $< 7\%$ , при минимальной определяемой концентрации 0,15 ммоль/л [31]. Уровни изопростана (8-изо-простагландина F2 $\alpha$ ) определяли по ранее описанной методике [31].

**Исследуемые препараты.** Пациенты рандомизировались двойным слепым методом в отношении приема эналаприла 20 мг/сут. (n=24) либо зофеноприла 30 мг/сут. (n=24). Таблетки эналаприла и зофеноприла не отличались по внешнему виду.

**Конечные точки.** Основной конечной точкой было изменение показателей ТКИМ правой и левой СА в ходе исследования. Дополнительными конечными точками являлись изменение D просвета правой и левой СА и динамика плазменных уровней NOx и ADMA.

**Статистический анализ данных.** Статистический анализ динамики показателей ТКИМ выполняли в гр. рандомизации (intention-to-treat), т.е. для всех пациентов, рандомизированных в отношении приема эналаприла либо зофеноприла. Размер выборки (48 больных АГ: 24 в гр.



Примечание: \* $p < 0,05$ ,  $^{\circ}p < 0,01$  для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа.

Рис. 1 А. Показатели ИМТ в группах зофеноприла и эналаприла, измеренные исходно, а также через 1, 3 и 5 лет от начала исследования.

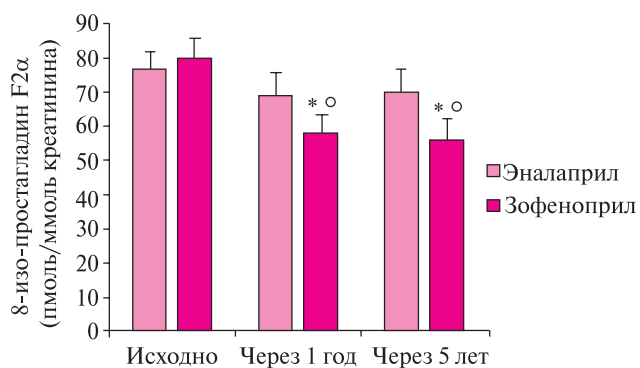
В. Показатели D просвета сосудов в гр. зофеноприла и эналаприла, измеренные исходно, а также через 1, 3 и 5 лет от начала исследования.

эналаприла и 24 в гр. зофеноприла) позволял выявить умеренно выраженный (0,5) эффект вмешательства (разница средних значений ТКИМ между двумя гр. терапии, разделенная на общее значение стандартного отклонения), при статистической силе исследования 0,7. Для более выраженного эффекта терапии (0,85) статистическая сила исследования достигала 0,9, при уровне значимости для двустороннего  $t$ -критерия 0,05. Для дополнительной конечной точки – сопоставимого либо более выраженного снижения уровней ADMA в гр. зофеноприла по сравнению с гр. эналаприла – статистическая сила исследования составляла 0,90, с учетом средних исходных уровней ADMA в гр. эналаприла и зофеноприла 0,59 и 0,58, соответственно, внутригруппового стандартного отклонения 0,03 в обеих гр., минимальных значимых различиях 0,04, одинакового числа пациентов в обеих гр. ( $n=24$  и  $24$ ) и уровня значимости для двустороннего  $t$ -критерия 0,05. Данные представлены в виде «среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение». Межгрупповые различия показателей, регистрируемых при плановых ежегодных обследованиях, оценивались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA); для оценки динамики исходных значений применялись методы дисперсионного анализа повторных измерений.

## Результаты

**Клинические и лабораторные параметры.** Гр. эналаприла и зофеноприла были сопоставимы по таким исходным характеристикам, как возрастно-половой состав, ИМТ, курение или ГЛП в анамнезе, ишемические события в семейном анамнезе: КБС, поражение периферических артерий либо инсульт (МИ), а также сопутствующая медикаментозная терапия (таблица 1). Приверженность терапии была хорошей в обеих гр. вмешательства. Согласно данным дисперсионного анализа повторных измерений, обе гр. лечения достоверно не различались по целому ряду клинических признаков: уровни САД и ДАД, ОХС, ТГ, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и ХС ЛНП, как исходно, так и при повторных обследованиях (таблица 2).

**Показатели ультразвукового исследования сонных артерий.** Оценка показателей ТКИМ правой и левой ОСА выполнялась исходно, а также через 1, 3 и 5 лет от начала исследования. В гр. зофеноприла по сравнению с гр. эналаприла наблюдалось достоверно менее выраженное прогрессирование атеросклеротического поражения СА и сосудистого ремоделирования (таблица 3, рисунок 1А). У получавших зофеноприл пациентов отмечалось более выраженное увеличение D просвета сосудов по сравнению с принимавшими эналаприл больными (таблица 3, рисунок 1В).



Примечание: \* $p < 0,01$  для сравнений с исходными значениями; ° $p < 0,05$  для сравнений с гр. эналаприла.

**Рис. 2** Уровни изопростана 8-изо-простагладина F2 $\alpha$ , измеренные исходно и через 1 и 5 лет терапии эналаприлом (20 мг/сут) либо зофеноприлом (30 мг/сут).

**Уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и показателей окислительного стресса.** В таблице 4 представлена динамика плазменных уровней NOx и ADMA на протяжении всего исследования. Достоверное снижение исходных плазменных уровней NOx регистрировалось в обеих гр. терапии. В то же время, выраженность этого снижения была меньше у пациентов, принимавших сульфгидрильный ИАПФ зофеноприл, по сравнению с получавшими эналаприл больными. Снижение плазменной концентрации ADMA было достоверно менее выраженным в гр. зофеноприла. Влияние долгосрочной терапии зофеноприлом и эналаприлом на выраженность системного ОС оценивалось по динамике уровней изопростана 8-изо-простагладина F2 $\alpha$ . Через 1 год и 5 лет наблюдения снижение концентрации 8-изо-простагладина F2 $\alpha$  было более выраженным в гр. зофеноприла (рисунок 2).

## Обсуждение

Согласно результатам исследования, долгосрочная терапия зофеноприлом способна замедлять прогрессирующее увеличение показателей ТКИМ СА у пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ. Этот благоприятный эффект сочетается с позитивной динамикой плазменных уровней NOx, ADMA и изопростана.

Клиническая эффективность и безопасность зофеноприла была ранее продемонстрирована у пациентов с АГ и больных с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. Увеличение показателей ТКИМ СА сочетается с повышением риска ИМ, стенокардии, цереброваскулярной

патологии и поражения периферических артерий [39, 40]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было продемонстрировано, что лечение ИАПФ рамиприлом снижает риск смерти, ИМ, МИ, коронарной реваскуляризации, остановки сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [41]. Согласно результатам недавно выполненного мета-анализа рандомизированных, контролируемых, клинических испытаний, в которых изучались эффекты антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели ТКИМ СА, прием ИАПФ лишь в небольшой степени замедлял прогрессирование увеличения ТКИМ у пациентов с АГ [42]. Таким образом, доказательная база, подтверждающая атеропроективное действие ИАПФ, остается весьма ограниченной [27,43]. Следует отметить, что настоящее исследование (60 мес.) было более продолжительным, чем ранее выполненные клинические испытания (6-23 мес.) [39,42]. Можно предположить, что при недостаточно длительном сроке наблюдения повышается риск влияния такого конфаундера, как снижение САД, на ежегодное увеличение показателей ТКИМ СА [44]. В то же время, дозозависимый эффект рамиприла был отмечен в исследовании SECURE, которое продемонстрировало замедление прогрессирующего увеличения ТКИМ СА на 0,004 и 0,008 мм в год при приеме рамиприла в дозах 2,5 и 10 мг/сут., соответственно [27]. Эти данные позволяют предположить, что отрицательные результаты ряда выполненных ранее исследований могли быть обусловлены неадекватной дозировкой препарата. Кроме того, в исследовании прием зофеноприла (30 мг/сут.) замедлял прогрессирование увеличения показателей ТКИМ СА на 0,008 мм в год, по сравнению с приемом другого ИАПФ – эналаприла (не плацебо, как в исследовании SECURE). Таким образом, прямое сравнение результатов настоящего исследования и исследования SECURE представляется проблематичным. Поскольку в представленном исследовании доза зофеноприла превышала дозу эналаприла (30 мг/сут. vs 20 мг/сут., соответственно), нельзя полностью исключить наличие дозозависимого эффекта. Также следует подчеркнуть, что в исследованиях, не подтвердивших замедление увеличения ТКИМ СА при приеме ИАПФ (например, в исследовании PART-2), было, тем не менее, отмечено благоприятное действие рамиприла на эндотелиальную функцию [23]. Полученные результаты также позволяют предположить, что повышение биодоступности NO способствует замедлению прогрессирования атеросклероза у получающих зофеноприл пациентов.

На протяжении всего исследования, показатели Д просвета ОСА существенно не изменились. Как было

**Таблица 4**

Плазменные уровни NOx (μмоль/л) и ADMA (μмоль/л)

	Гр. эналаприла (n=24)		Гр. зофеноприла (n=24)	
	NOx	ADMA	NOx	ADMA
Исходно	53±12	0,59±0,03	54±13	0,58±0,03
Через 12 мес.	40±10	0,45±0,02	45±11*	0,51±0,02*
Через 18 мес.	41±11	0,44±0,02	47±10†	0,50±0,03†
Через 24 мес.	42±9	0,45±0,02	46±11†	0,52±0,02±
Через 48 мес.	43±10	0,46±0,02	47±12*	0,53±0,03†
Через 60 мес.	42±9	0,46±0,02	48±10†	0,52±0,02†

Примечание: \*  $p < 0,05$  для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа. †  $p < 0,01$  для сравнений с гр. эналаприла, по данным дисперсионного анализа.

ранее показано [45], при артериальном стенозе <40% площадь просвета сосуда не зависит от площади АБ, за счет компенсаторного увеличения внешнего D артерии. ТКИМ СА и D просвета ОСА измерялись на свободных от АБ участках сосудов (стеноз 0%). Согласно полученным результатам, зофеноприл способен эффективно замедлять прогрессирование увеличения показателей ТКИМ и приостанавливать сосудистое ремоделирование у пациентов с АГ. Этот положительный эффект может быть характерным для всего класса ИАПФ, поскольку в ранее выполненных исследованиях было показано предотвращение формирования неинтимы и замедление прогрессирования атеросклероза у больных с гиперхолестеринемией (ГХС), принимавших цилазаприл, периндоприл, каптоприл и фозиноприл [2, 3]. Терапия рамиприлом замедляла прогрессирование увеличения ТКИМ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и дополнительными ФР [27]. В то же время, прием квинаприла не сопровождался замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза у участников исследования Quinapril Ischemic Event Trial – больных КБС без ХСН и/или ГЛП [46]. При сравнении эффектов квинаприла (препарата с высокой аффинностью по отношению к тканевому АПФ) и эналаприла (препарата с ограниченным проникновением в органы и ткани) на функцию эндотелия у больных с ХСН, лишь квинаприл улучшал поток-зависимую вазодилатацию лучевой артерии как в покое, так и во время пробы с реактивной гиперемией (РГ) [47]. Этот благоприятный эффект был преимущественно обусловлен повышением биодоступности NO. Следует отметить, что низкие дозы зофеноприла более эффективно способствовали обратному развитию атеросклеротического поражения сосудов, по сравнению с каптоприлом и эналаприлом [13]. При отсутствии явных противопоказаний: ангионевротический отек, выраженный кашель, гипотензия или нарушение функции почек, пациентам с диагностированным атеросклерозом следует назначать ИАПФ. Больным СД с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) – ДЛП, АГ, курение или МАУ, также показаны ИАПФ [48,49]. В ряде ранее выполненных исследований была убедительно продемонстрирована эффективность каптоприла и лизиноприла после перенесенного ИМ [50,51]. Рамиприл в дозе 10 мг/сут. способен снижать риск смерти от любых причин, а также риск сердечно-сосудистых событий в различных клинических гр. пациентов [41]. Антиоксидантная активность такого высоколипофильного препарата, как зофеноприл, может быть обусловлена протективным эффектом сульфгидрильной группы в отношении свободных радикалов [2,3,31]. Сульфгидрильные

соединения обладают выраженными протективными свойствами при формировании свободнорадикальных форм кислорода [52]. Более того, в настоящем исследовании и в одном из ранее выполненных клинических испытаний [30,31] не сульфгидрильный ИАПФ эналаприл не оказывал выраженного антиоксидантного эффекта. Этот феномен согласуется с данными об отсутствии антиоксидантного протективного действия эналаприла в экспериментальной модели атеросклероза у мышей [13]. Клиническая эффективность зофеноприла в отношении снижения уровней АД и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ была продемонстрирована в исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [53–55].

В настоящем исследовании терапия сульфгидрильным ИАПФ зофеноприлом не только оказывала антиатеросклеротический эффект, но и улучшала плазменные уровни NOx, ADMA и показателей ОС. Эти результаты согласуются с ранее полученными данными [31]. Определение уровней NOx является клиническим методом непосредственной оценки продукции NO [56]. Основным недостатком оценки синтеза NO по общему содержанию нитратов является возможность образования нитратов не только из NO, но и из других источников. Тем не менее, общее содержание нитратов принято считать достаточно специфичным показателем продукции NO в организме. У пациентов, получавших зофеноприл, уровни NOx были достоверно выше, чем у принимавших эналаприл больных. Более высокие плазменные уровни ADMA в гр. зофеноприла, на первый взгляд, противоречат отмеченному в этой же гр. замедленному прогрессированию увеличения показателей ТКИМ СА. В то же время, известно, что ассоциация между плазменными уровнями ADMA и показателями ТКИМ СА более выражена при увеличении числа сопутствующих ФР [57]. Участники настоящего исследования – пациенты с впервые диагностированной мягкой АГ – не имели иных факторов ССР. Рабочей группой исследования PART-2 было высказано предположение, что благоприятный эффект ИАПФ в отношении риска основных коронарных событий может быть связан с улучшением функции эндотелия [23]. Это предположение предстоит подтвердить в будущих исследованиях. Полученные результаты могут иметь определенное клиническое значение. Тем не менее, основной проблемой выявления антиатеросклеротического эффекта лекарственных средств является сложность длительной (в идеале, многолетней) оценки истинного антиатеросклеротического действия препарата на артериальную стенку человека, а также необходимость определения клинической значимости промежуточных, в сравнении с «жесткими», конечных точек.

## Литература

1. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 17-24.
2. Napoli C, Loscalzo J. New challenges for ACE-inhibitors in vascular diseases. *Drug Design Rev* 2005; 2: 485-93.
3. Napoli C, Sica V, Pignalosa O, et al. New trends in antiatherosclerotic agents. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1755-72.
4. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443-50.
5. Powell JS, Clozel JP, M Iler RK, et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186-8.
6. Janiak P, Libert O, Vilaine JP. Role of the renin-angiotensin system in neointima formation after injury in rabbits. *Hypertension* 1994; 24: 671-8.
7. Fennessy PA, Campbell JH, Campbell GR. Perindopril inhibits both the development of atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit and lipoprotein binding to smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1994; 106: 29-41.
8. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
9. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 467-77.

10. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327-31.
11. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: S65-72.
12. Hayek T, Attias J, Smith J, et al. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 540-4.
13. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81: 107-15.
14. Sun YP, Zhu BQ, Browne AE, et al. Comparative effects of ACE inhibitors and an angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 175-81.
15. Charpiot P, Rolland PH, Friggi A, et al. ACE inhibition with perindopril and atherogenesis-induced structural and functional changes in minipig arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1125-38.
16. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 246-53.
17. Kowala MC, Grove RI, Aberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters. Fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell accumulation independently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 61-72.
18. Hayek T, Attias J, Coleman R, et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 579-87.
19. Li J, Hirose N, Kawamura M, et al. Antiatherogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (benazepril) and angiotensin II receptor antagonist (valsartan) in the cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 143: 315-26.
20. Keidar S, Attias J, Coleman R, et al. Attenuation of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by ramipril is dissociated from its antihypertensive effect and from potentiation of bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 64-72.
21. Hayek T, Kaplan M, Raz A, et al. Ramipril administration to atherosclerotic mice reduces oxidized low-density lipoprotein uptake by their macrophages and blocks the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 161: 65-74.
22. Bonithon-Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* 1994; 89: 952-4.
23. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebocontrolled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease: PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *JACC* 2000; 36: 438-43.
24. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering, and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial. *Circulation* 2000; 102: 1748-54.
25. Asselbergs FW, van Roon AM, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36: 649-53.
26. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
27. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
28. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-10.
29. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1155-64.
30. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95-9.
31. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulphydryl ACE inhibition induces a sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: e5-13.
32. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33: 42-54.
33. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15: 891-5.
34. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 263: 567-73.
35. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
36. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, et al. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation* 2006; 114: 2517-27.
37. Napoli C, Liguori A, Sorice P, et al. Relations between vasoactive hormonal factors and left ventricular diastolic function in normotensive and hypertensive uremics. *J Intern Med* 1996; 240: 389-94.
38. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, et al. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurements of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 261-6.
39. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
40. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53.
41. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
42. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933-40.
43. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32: 1539-45.
44. Espeland MA, Craven TE, Riley WA, et al, for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. *Stroke* 1996; 27: 480-5.
45. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
46. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, et al, for the QUIET Investigators (Quinapril Ischemic Event Trial). Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999; 83: 43-7.
47. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, et al. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2842-8.



48. Burnier M, Zanchi A. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens* 2006; 24: 11-25.
49. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-61.
50. Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
51. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
52. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, et al. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin-converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2169-75.
53. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
54. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72.
55. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145: 80-7.
56. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001; 5: 88-97.
57. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery. An epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 206-10.