

16. Серов, В. В. Воспаление : руководство для врачей / В. В. Серов, В. С. Пауков. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
17. Степанец, О. В. Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли А 55 KDA (РФНО – 55Р) при ревматоидном артрите, взаимосвязь с другими маркерами иммунологической активации (РИЛ-2РА, ИЛ-13, неоптерин) / О. В. Степанец, М. Б. Насонова, Н. В. Чичасова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С. 95–95.
18. Трунов, А. Н. К вопросу о диагностической значимости лактоферрина / А. Н. Трунов, И. В. Кудрявцева // «Новости “Вектор-Бест”» : информационный бюллетень. – 2000. – № 2. – С. 5–7.
19. Baier, A. Apoptosis in rheumatoid arthritis / A. Baier, I. Meineckel, S. Gay, T. Pap // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 274–279.
20. Birkenmeier, G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha-2-macroglobulin / G. Birkenmeier // Mod. Asp. Immunobiol. – 2001. – Vol. 2. – P. 32–36.
21. Feldman, M. Rheumatoid arthritis / M. Feldman, F. M. Brennar, R. N. Maini // Cell. – 1996. – Vol. 85. – P. 307–310.
22. Garnero, P. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis / P. Garnero, E. Sornay-Rendu, M. Chapuy // Cell. – 1996. – Vol. 11. – P. 337–349.
23. Ishikawa, A. Osteoporosis, bone turnover and hypogonadism in elderly men with treated leprosy / A. Ishikawa, S. Ishikawa, M. Hirakawa // Lepr. Rev. – 2001. – Vol. 72. – P. 322–329.
24. Masters, P. W. Commercial assays for serum osteocalcin give clinically discordant results / P. W. Masters, R. G. Jones, D. A. Purves et al. // Clin. Chem. – 1994. – Vol. 40. – P. 358–363.
25. Muruganand, D. Ebenezer Daniel. Mycobacterium leprae infection and serum lactoferrin levels / D. Muruganand // Lepr. Rev. – 2004. – Vol. 75. – P. 282–288.
26. Schennach, H. Factors influencing serum neopterin concentrations in a population of blood donors / H. Schennach, C. Murr, E. Gachter // Clin. Chem. – 2002. – Vol. 48. – P. 643–645.

Дегтярев Олег Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-33, e-mail: agma@astranet.ru.

Дуйко Виктор Васильевич, кандидат медицинских наук, директор ФГУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России ДА, Россия, 414000, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: (8512) 33-13-22, e-mail: niil@astmail.astranet.ru.

Сазыкина Ульяна Андреевна, аспирант ФГУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России ДА, Россия, 414000, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: (8512) 33-13-22, e-mail: niil@astmail.astranet.ru.

УДК 615.224

© В.Н. Кивва, И.В. Кладова, Д.Ш. Дубина, Н.А. Славская, Е.А. Иншина, 2012

В.Н. Кивва¹, И.В. Кладова², Д.Ш. Дубина¹, Н.А. Славская³, Е.А. Иншина¹

КАРДИОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА. ВЗГЛЯД ФАРМАКОЛОГА

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

³МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко», г. Ростов-на-Дону

Обзор посвящен анализу фармакодинамических эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, позволяющих успешно применять данную группу препаратов в лечении и профилактике цереброваскулярных и гемодинамических расстройств у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, артериальная гипертензия, головной мозг, нарушения мозгового кровообращения.

**CARDIONEUROLOGIC ASPECTS OF INHIBITORS USAGE
ANGIOTENSIN-TRANSFORMING ENZYME.
VIEW OF PHARMACOLOGIST**

Review is devoted to analysis of pharmacodynamic effects of inhibitors angiotensin-transforming enzyme giving the possibility of successful usage of this group preparations in treatment and prophylaxis of cerebrovascular and hemodynamic disturbances of patients with arterial hypertension.

Key words: *inhibitors angiotensin-transforming enzyme, arterial hypertension, brain, disturbances of brain circulation.*

Важнейшей задачей здравоохранения является проведение профилактики сосудистых заболеваний головного мозга, которая, в первую очередь, должна включать в себя коррекцию факторов риска, приводящих к хронической цереброваскулярной недостаточности [13].

Артериальная гипертония (АГ) в настоящее время признана пандемией, определяющей структуру заболеваемости в большинстве стран мира, в том числе в Российской Федерации. По данным обследования репрезентативной выборки, стандартизованная по возрасту распространенность артериальной гипертонии в России составляет среди мужчин 39,2 %, среди женщин – 41,1 % [11].

АГ на сегодняшний день однозначно признана основным фактором риска не только кардиальной патологии, но и мозгового инсульта, транзиторных ишемических атак, прогрессирующих форм недостаточности мозгового кровообращения – дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. Длительное существование АГ включает основные механизмы развития хронического патологического (нейродегенеративного) процесса в ткани головного мозга: хроническое воспаление, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифическим белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением головного мозга, митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс, программированную клеточную смерть (апоптоз) и дефицит трофических факторов [11].

Согласно современным представлениям, длительная антигипертензивная терапия должна не только эффективно снижать артериальное давление (АД), но и препятствовать поражению органов-мишеней или способствовать обратному развитию имеющихся нарушений (гипертрофия миокарда, гиперплазия гладкой мускулатуры стенок сосудов), оказывать предпочтительно положительное влияние на углеводный и липидный метаболизм, чувствительность инсулиновых рецепторов и снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) [10]. К сожалению, лишь не многие антигипертензивные препараты, используемые в клинической практике, отвечают этим требованиям. Среди них приоритетная роль отводится, несомненно, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Сравнительный анализ показывает, что ИАПФ являются одними из наиболее эффективных антигипертензивных препаратов. При их приеме достаточно быстро достигается стабильный гипотензивный эффект, они не вызывают так называемой рикошетной гипертонии и синдрома отмены.

В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность ИАПФ как для снижения АД, так и для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с эссенциальной АГ. При сравнении ИАПФ с антагонистами кальция у больных с АГ (STOP-Hypertension-2 и ABCD) подтверждено достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда на фоне лечения ингибиторами АПФ, тенденция к снижению риска развития ХСН и не обнаружено различий по частоте инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности [20].

Еще одним доказательством возможности применения ИАПФ у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга является их хорошая переносимость. Они не вызывают слабости, сонливости, головокружения, не оказывают нежелательного влияния на интеллектуальную деятельность, в частности, память [1].

Для лучшего понимания преимуществ использования ИАПФ при цереброваскулярных заболеваниях необходимо остановиться на патогенетических аспектах формирования нарушений мозгового кровообращения и роли артериальной гипертензии в этом процессе.

Кровоснабжение головного мозга, адекватное условиям жизни человека, является одной из важнейших функций системы кровообращения. Высокий уровень метаболизма мозговой ткани, отсутствие в мозге энергетического субстрата, способного обеспечить трофику нейронов за счет ана-

эробных процессов, требует интенсивного и бесперебойного кровоснабжения этого органа. Изучение закономерностей развития мозгового кровообращения относится к фундаментальным аспектам исследования сердечно-сосудистой системы.

Известно, что постоянство мозгового кровообращения обеспечивается системой ауторегуляции, которая характеризуется способностью сосудов мозга поддерживать его адекватное кровоснабжение с учетом метаболических потребностей, независимо от колебаний системной гемодинамики.

Основной причиной цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии является срыв реакции ауторегуляции мозгового кровообращения (МК) у ее верхней границы, который выражается в пассивном растяжении сосудов мозга высоким АД, увеличении МК в микроциркуляторном русле мозга, осуществляющемся под более высоким давлением, чем нормальное капиллярное, и превышающем онкотическое давление плазмы крови [3].

Длительное воздействие высокого АД приводит к увеличению толщины стенок, уменьшению внутреннего радиуса резистивных сосудов и изменению соотношения медиа/просвет. Кроме того, происходит разрыв и облитерация части артериол. В результате повышается сосудистое сопротивление, уменьшается емкость микроциркуляторного русла, происходит сужение диапазона ауторегуляции мозгового кровообращения, что способствует развитию различных форм острой и хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии. Она может проявляться, в том числе, и в виде сосудистой деменции [16], а также в возникновении глубоких (лакунарных) инфарктов, которые представляют собой одну из самых частых форм ишемических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных АГ.

На сегодняшний день имеются убедительные данные, свидетельствующие о способности ИАПФ нормализовать ауторегуляцию мозгового кровообращения и, в частности, устранять артериовенозную дисфункцию.

Важнейшим фактором нарушения регуляции тонуса сосудов, в том числе и мозговых, является возникающая при артериальной гипертензии дисфункция сосудистого эндотелия. Увеличение синтеза простаноидов, оказывающих сосудосуживающее действие, нарушение продукции вазодепрессорных субстанций – простациклина, эндотелиального расслабляющего фактора, кининов может при определенных условиях (атеросклероз, пристеночный тромбоз) вызывать распространенный ангиоспазм артерий с резким ограничением или даже прекращением кровотока в сосуде, развитием ишемии зоны васкуляризации [6]. Известно, что релаксация мозговых сосудов под влиянием различных агентов (ацетилхолина, гистамина, брадикинина, аденозина) находится в прямой зависимости от сохранности эндотелия. Эндотелиальная дисфункция рассматривается также в качестве причины, способствующей сердечно-сосудистому ремоделированию и прогрессированию атеросклероза.

Именно ИАПФ являются в настоящее время наиболее эффективной группой препаратов, позволяющих в определенной степени восстановить функцию эндотелия [23].

Повреждение эндотелия, неизменно сопровождающее АГ, влечет за собой нарушение тромбоцитарного гемостаза. Повышение функциональной активности тромбоцитов, увеличение их количества, усиление агрегации в сочетании со снижением деформируемости эритроцитов, повышением вязкости крови существенно ухудшает капиллярный кровоток, это приводит к нарушению транскapиллярного обмена, развитию гипоксии мозговой ткани [5]. Кроме того, агрегаты форменных элементов нередко являются эмбологенным материалом, способным вызвать окклюзию артерий и артериол, с развитием острых нарушений мозгового кровообращения.

Известно, что ИАПФ способны позитивно влиять на реологические свойства крови. Механизмы этого действия до конца не раскрыты. Несмотря на это, в большинстве работ отмечается уменьшение агрегации тромбоцитов на фоне терапии ИАПФ [4, 24]. Это позволяет с помощью ИАПФ в определенной степени уменьшить негативное влияние расстройств микроциркуляции в головном мозге.

Еще одним звеном нормализующего влияния ИАПФ на церебральную гемодинамику является способность этих препаратов устранять проявления сердечно-сосудистого ремоделирования. Закономерно развивающаяся у больных гипертонической болезнью гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) находится в центре внимания ученых различных стран уже в течение многих лет. Крупные эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали, что гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, своеобразным маркером повышенной летальности. Развитие ГЛЖ сопровождается морфологическими, структурно-функциональными и цито-биохимическими изменениями в миокарде. Гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушающая его диастолическую функцию, а, в конечном счете, и систолическую, является грозным предвестником множества осложнений. Ригидность мышечной стенки приводит к та-

ким исходам, как гипертоническое сердце, представляющее угрозу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности при артериальной гипертонии, как внезапная смерть, особенно у молодых, даже без обструкции путей оттока, при гипертрофической кардиомиопатии.

Анализ наблюдения за больными АГ показал, что при наличии сопутствующей гипертрофии миокарда левого желудочка вероятность развития сердечно-сосудистой катастрофы возрастает в 15 раз, а частота развития сердечной недостаточности и инсультов повышается в 3 раза.

Снижение сократительной функции и развитие ишемии миокарда вследствие его гипертрофии сопровождается увеличением частоты эпизодов тяжелых нарушений ритма, которые, в свою очередь, занимают значительное место в ряду причин развития острых нарушений мозгового кровообращения. В этой связи большой интерес представляет антиаритмический эффект ИАПФ. Анализ крупных исследований, проведенных в течение последних 10 лет, показал, что различные формы фибрилляции предсердий имеют в своей основе структурно-электрофизиологические изменения, которые возникают в результате миокардиального ремоделирования и выполняют пусковую роль для манифеста этого распространенного нарушения ритма [22]. Поэтому длительное применение ИАПФ, вызывающих регресс ремоделирования миокардиальной ткани, предположительно может привести к восстановлению нормальной электрической активности сердца [17].

Не случайно результаты одного из исследований убедительно продемонстрировали возможность ИАПФ препятствовать переходу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную у 88,3 % пациентов при средней продолжительности наблюдения 5 лет [21].

Доказано, что степень регрессии ГЛЖ, а следовательно, и вероятность развития связанных с нею негативных влияний на мозговой кровоток, зависит от группы используемых антигипертензивных средств. При этом особая роль отводится способности препаратов влиять не только на гемодинамические, но и на другие факторы развития гипертрофии и, прежде всего, активность ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем, факторы роста и т.д. [9]. В этой связи вполне естественным выглядит тот факт, что ИАПФ имеют несомненные преимущества в устранении гипертрофии перед препаратами других групп.

Процессы ремоделирования при АГ захватывают не только миокард, но и систему сосудов, и в том числе сосудов головного мозга. В результате сужения диапазона ауторегуляции мозгового кровообращения при длительной стабильной АГ, компенсаторная дилатация мелких артерий и артериол в ответ на снижение АД не обеспечивает поддержание нормального мозгового кровотока. В таких случаях уже относительно небольшое снижение АД может вызвать ишемию мозга. При регулярном лечении больных тяжелой гипертонией возможна реадaptация мозгового кровообращения с обратным развитием структурных изменений в сосудах и уменьшением гипертрофии их мышечной оболочки. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства благоприятного влияния ИАПФ на ремоделирование сосудов.

ИАПФ, помимо прямого подавления образования ангиотензина II, вызывают повышение активности брадикинина, антиростовое действие которого противодействует гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка рассматриваются на сегодняшний день в качестве основных факторов развития сердечной недостаточности [8]. Снижение сердечного выброса, возникающее в результате сердечной недостаточности, создает предпосылки неадекватного кровоснабжения мозга. Это обуславливает целесообразность выбора таких антигипертензивных средств, которые способствовали бы ее устранению. В данном случае препаратами выбора являются именно ИАПФ.

Имеется немало подтвержденных данных, показывающих гемодинамическое и клиническое улучшение, увеличение продолжительности жизни больных с сердечной недостаточностью на фоне терапии ИАПФ, независимо от генеза заболевания [14]. ИАПФ вызывают умеренное снижение венозного тонуса, расширение крупных артериальных стволов, включая сонные артерии и улучшая мозговой кровоток, ограничивают активность симпатической нервной системы.

Помимо непосредственной роли АГ в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга, следует подчеркнуть ее влияние на ускоренное развитие атеросклероза. АГ нередко инициирует начало атеросклероза за счет травматизации сосудистой стенки, что облегчает проникновение липопротеидов под внутреннюю оболочку артерий.

Именно сочетание таких двух неблагоприятных факторов, как АГ и атеросклероз, во многом определяют прогноз у больного. Наличие гемодинамически значимых стенозов со снижением объемного кровотока в сонных артериях, асимметрией кровенаполнения интракраниальных артерий явля-

ется фактором, уменьшающим возможности коллатерального кровообращения и влияющим на частоту развития и исходы острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Механизм, посредством которого АГ потенцирует развитие атеросклероза, остается предметом дискуссий. По мнению одних авторов, решающее значение в атерогенезе имеет повреждение сосудистой стенки, неизбежно возникающее в результате АГ, в сочетании с нарушением обмена липидов. Поэтому принципиально важным является отсутствие негативного влияния ИАПФ на липидный обмен, в отличие от ряда других антигипертензивных средств [7]. Более того, в литературе имеются сообщения о благотворном влиянии терапии ИАПФ на липидный обмен за счет снижения уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышения уровня липопротеинов высокой плотности [2, 12]. Одновременно ускоряются процессы стабилизации имеющихся атеросклеротических бляшек [18]. Естественно, что в условиях длительной, как правило, пожизненной, антигипертензивной терапии эти эффекты ИАПФ приобретают особую значимость.

В связи с тем, что нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и компенсаторная гиперинсулинемия, нередко приводящие к АГ, являются самостоятельными факторами риска цереброваскулярных заболеваний, одним из необходимых условий длительной эффективной антигипертензивной терапии является устранение этих прогностически неблагоприятных состояний. Именно здесь в полной мере раскрываются преимущества клинического использования ИАПФ.

В ряде работ выявлено благоприятное действие ИАПФ на углеводный обмен и резистентность к инсулину [25]. Это обусловлено увеличением концентрации брадикинина на фоне применения ИАПФ, следствием чего является не только снижение АД, но и повышение утилизации глюкозы. Кроме того, благодаря расширению артериол и улучшению микроциркуляции увеличивается транспорт инсулина и глюкозы к периферическим тканям и связывание их с рецепторами. Таким образом, ИАПФ в случаях, когда АГ обусловлена инсулинорезистентностью, способны не только предотвращать формирование осложнений, связанных с этим синдромом, но и устранять саму причину гипертонии.

Известно, что одним из первых проявлений мозговой сосудистой недостаточности является дисфункция ее высших вегетативных центров, принимающих участие в регуляции центральной и периферической гемодинамики, нейроэндокринного и иммунного гомеостаза.

Установлено, что определенные структуры мозга играют большую роль в реализации контроля тонуса церебральных сосудов. Примерно у 30 % больных гипертонической болезнью отмечается повышенная активность симпатической нервной системы (СНС) [15].

Симпатическая стимуляция вызывает уменьшение мозгового кровотока, сужение пиальных и внутримозговых артерий, провоцирует ауторегуляторную дилатацию резистивных мозговых артерий. Это уменьшает ауторегуляторные возможности при низких величинах АД.

С гиперактивностью СНС связывают возникновение таких осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт. Избыток продукции катехоламинов ведет к повышению сердечного выброса, вазоконстрикции периферических сосудов, активации ренин-ангиотензиновой системы. Это играет определяющую роль в поддержании высокого АД, увеличивает электрическую нестабильность миокарда и склонность к возникновению фатальных нарушений ритма сердца, является независимым от уровня АД патогенетическим фактором развития гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности.

В условиях активации симпатoadреналовой системы ИАПФ обладают способностью уменьшать ее влияние на сосудистые структуры и оказывать протективное воздействие на эндотелий [19].

Таким образом, ИАПФ обладают эффектом многофакторного позитивного влияния на мозговое кровообращение, что подтверждают как экспериментальные, так и клинические исследования. Способность этих препаратов нормализовать ауторегуляцию мозгового кровообращения, восстанавливать функцию сосудистого эндотелия, приводить к регрессированию сердечно-сосудистого ремоделирования, устранять проявления сердечной недостаточности и повышать выживаемость, оказывать антиатерогенное действие позволяет обоснованно рекомендовать их к широкому применению не только в кардиологической, но и в неврологической практике.

Список литературы

1. Арутюнов, Г. П. Лечение артериальной гипертонии на рубеже веков. Формирование новых воззрений / Г. П. Арутюнов // Сердце. – 2002. – № 4 (4). – С. 187–190.
2. Барбараш, О. Л. Клиническое применение Квадропрिला и больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. Л. Барбараш, С. А. Смакотина, Н. В. Кондрикова // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 62–65.

3. Ганнушкина, И. В. О некоторых нерешенных вопросах патофизиологии нарушений мозгового кровообращения / И. В. Ганнушкина // Инсульт. – 2007. – № 19. – С. 3–6.
4. Евдокимова, А. Г. Особенности применения эналаприла у больных с артериальной гипертензией / А. Г. Евдокимова // Трудный пациент. – 2008. – № 10. – С. 25–28.
5. Жлоба, А. А. Нарушение мозгового метаболизма при расстройствах кровообращения и их коррекция винпоцетином / А. А. Жлоба, В. В. Никитина // Здоровье Украины. – 2006. – № 22. – С. 54–56.
6. Киношенко, Е. И. Острый коронарный синдром / Е. И. Киношенко // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 3. – С. 4–6.
7. Ковалева, О. Н. Антигипертензивная терапия сквозь призму метаболического синдрома / О. Н. Ковалева, С. А. Шаповалова // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5. – С. 7–9.
8. Конрад, А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А. О. Конрад // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 2. – С. 11–14.
9. Свищенко, Е. П. Динамика гипертрофии левого желудочка под влиянием длительной терапии лосартаном у больных гипертонической болезнью / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродная // Здоровье Украины. – 2008. – № 5. – С. 26–27.
10. Сиренко, Ю. Н. Современная антигипертензивная терапия : цели и средства их достижения / Ю. Н. Сиренко // Здоровье Украины. – 2009. – № 4. – С. 26–29.
11. Скворцова, В. И. Артериальная гипертензия и головной мозг / В. И. Скворцова, А. Ю. Бочина, К. В. Кольцова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 10. – С. 68–75.
12. Упницкий, А. А. Антиатеросклеротические эффекты иАПФ расширяют их терапевтический потенциал / А. А. Упницкий // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 56–58.
13. Чуканова, Е. И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения / Е. И. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 12. – С. 49–52.
14. Шевченко, О. П. ИАПФ у больных сердечной недостаточностью / О. П. Шевченко, А. О. Шевченко // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 34–37.
15. Шляхто, Е. В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, А. О. Конрад // Артериальная гипертензия. – 2003. – № 3. – С. 47–49.
16. Allain, H. Drugs and vascular dementia / H. Allain, D. Benture-Ferrer, O. Tribut, J. F. Pinel // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2003. – Vol. 16. – P. 1–6.
17. Fazekas, T. Non-channel drugs to prevent atrial fibrillation / T. Fazekas, G. Liszkai // Orv Hetil. – 2005. – Vol. 6. – P. 2287–2294.
18. Fogari, R. Is the effect of antihypertensive drugs on platelet aggregability and fibrinolysis clinically relevant? / R. Fogari, A. Zoppi // Am J Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5. – P. 211–223.
19. Goldsmith, S. R. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure / S. R. Goldsmith // Curr Heart Fail Rep. – 2004. – Vol. 1. – P. 45–50.
20. Hansson, L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. / L. Hansson // Blood Press. Suppl. – 2000. – № 2. – P. 17–20.
21. Hirayama, Y. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation / Y. Hirayama, H. Atarashi, Y. Kobayashi et al. // Circ J. – 2005. – № 6. – P. 671–676.
22. Janko, S. Drug treatment of atrial fibrillation / S. Janko, E. Hoffmann // MMW Fortschr Med. – 2006. – Vol. 13. – P. 32–35.
23. Martelli, A. NO-releasing hybrids of cardiovascular drugs / A. Martelli, S. Rapposelli, V. Calderone // Curr Med Chem. – 2006. – № 6. – P. 609–625.
24. Skowasch, D. Differential antiplatelet effects of angiotensin converting enzyme inhibitors : comparison of ex vivo platelet aggregation in cardiovascular patients with ramipril, captopril and enalapril / D. Skowasch, A. Viktor, M. Schneider-Schmitt et al. // Clin Res Cardiol. – 2006. – № 4. – P. 212–216.
25. Vermes, E. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure : insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / E. Vermes, A. Ducharme, M. G. Bourassa et al. // Circulation. – 2003. – № 9. – P. 1291–1296.

Кивва Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. 8-918 -555-05-23, e-mail: v_kivva@mail.ru.

Кладова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 22, тел. (863)254-41-44, e-mail: iklad_nev_@pochta.ru.

Дубина Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-34-38, e-mail: agma@astranet. ru.

Славская Наталья Александровна, врач-клинический фармаколог МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко» г. Ростов-на-Дону, Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, пр. Ворошиловский, д. 105, тел. 8-928-109-96-74.

Иншина Евгения Александровна, студентка 4 курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-34-38, e-mail: agma@astranet. ru.