

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

БАБЕНКОВА Л.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»;
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Резюме. В статье дан обзор современной литературы по проблеме распространенности артериальной гипертензии и острых респираторных вирусных инфекций, а также поражения сосудистого эндотелия при острых респираторных вирусных инфекциях у больных артериальной гипертензией. Изложены имеющиеся литературные данные о возможности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для коррекции артериального давления у больных артериальной гипертензией, перенесших острые респираторные вирусные инфекции.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, артериальная гипертензия, острые респираторные вирусные инфекции.

Abstract. Epidemiology of arterial hypertension and acute respiratory virus diseases are discussed in the review. To examine changes of endothelial function in the patients with arterial hypertension after acute respiratory virus diseases was determined. Ways of usage of a angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with arterial hypertension after acute respiratory virus diseases are discussed. The place of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy in case of acute respiratory virus infection was examined. Hypertensive patients with acute respiratory virus infections must be using of angiotensin-converting enzyme inhibitors in complex therapy of arterial hypertension.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. - Бабенкова Л.В.

Эпидемиология артериальной гипертензии и острых респираторных вирусных инфекций

Артериальная гипертензия (АГ) считается «величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [1]. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 600 млн. больных гипертоников, причем ежегодно заболевает еще 3 млн. [2]. В России 39% мужчин и 41% женщин в возрасте от 18 лет страдают АГ. При этом особую тревогу вызывает то обстоятельство, что только 37% мужчин и 60% женщин знают, что у них АГ, из них лечатся только 21% мужчин и 45% женщин, а лечатся эффективно (снижение артериального давления до целевых значений) только 5,7% мужчин и 17,5% женщин [3]. В Республике Беларусь, как и в других странах, существует серьезная эпидемиологическая ситуация по АГ: на сегодняшний день в нашей стране выявлено более 1150000 больных АГ, но лишь 447000 из них находятся на диспансерном наблюдении [4]. У лиц, длительно страдающих АГ, с гораздо большей частотой развиваются инфаркт миокарда, мозговой инсульт, изменения сосудов глазного дна и хроническая почечная недостаточность [5].

На современном этапе лучший показатель нормализации артериального давления при АГ достигнут в США и составляет всего 27% [6]. В большинстве других регионов он колеблется в пределах 5-10%. АГ лидирует не только по распространенности, но и по затратам на ее лечение. К примеру, 20-40% всех амбулаторных визитов к врачам связаны с АГ [6]. Исследования последних лет выявили, что существенные затраты по лечению АГ связаны с недостаточным снижением артериального давления, низкой приверженностью пациентов к лечению, а также с прерыванием и сменой режимов и доз терапии [7].

С другой стороны, уменьшение количества инсультов, сердечно-сосудистых осложнений, и случаев прогрессирования почечной недостаточности свидетельствуют о несомненных успехах фармакотерапии АГ. Тем не менее, хорошо известно, что эффективный контроль АГ достигается крайне редко [8], особенно у больных АГ, перенесших острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

ОРВИ, на которые в структуре инфекционной заболеваемости приходится 95%, остаются одной из актуальных проблем здравоохранения, нанося огромный ущерб как здоровью населения, так и экономике страны [9].

Проблема острых респираторных вирусных инфекций и, особенно, гриппа рассматривается современной наукой как глобальная: по данным ВОЗ, в мире ежегодно гриппом и другими ОРВИ болеют от 3 до 5 млн. человек, умирают от гриппа и его осложнений от 20 до 40 тысяч [10]. За последнее десятилетие в Российской Федерации регистрируется ежегодно от 25 до 30 млн. случаев гриппа и ОРВИ, при этом экономический ущерб, причиняемый народному хозяйству, составляет более 18 млрд. руб. ежегодно [11].

Инфекционные болезни остаются в современном мире одной из главных причин смертности, на их долю приходится до 30% ежегодно регистрируемых летальных исходов на планете, что составляет 14-17 млн. случаев. По данным ВОЗ, высокая смертность связана с 10 инфекционными болезнями; в 2001 г.

первое место в этом списке занимали острые инфекции дыхательных путей, прежде всего грипп и пневмония (3,87 млн. летальных исходов) [12]. Отмечено, что в период эпидемий увеличивается летальность не только от вирусассоциированных болезней, но и от неинфекционных заболеваний, 70% умерших – лица старшего возраста [13].

Влияние острой респираторной вирусной инфекции на течение сердечно-сосудистых заболеваний

В последние годы получены доказательства участия инфекционных агентов в развитии и прогрессировании болезней сердца и сосудов. Установлено негативное влияние гриппа и ОРВИ на течение ишемической болезни сердца (ИБС) [14]. У больных ИБС респираторные инфекции сопровождаются учащением приступов стенокардии и создают угрозу развития инфаркта миокарда. Во время заболевания гриппом и другими ОРВИ у больных ИБС развиваются наиболее выраженные нарушения реологических свойств крови [15]. Большое практическое значение имеет изучение особенностей течения АГ у больных с сопутствующей ОРВИ, так как возможно предположить, что респираторная вирусная инфекция является своего рода фактором риска прогрессирования и обострения АГ.

Многолетняя практика и данные статистических исследований убеждают в том, что у больных АГ снижается устойчивость к психоэмоциональным и физическим перенапряжениям, появляется метеозависимость, повышается чувствительность к эндогенным и экзогенным интоксикациям [16].

Респираторные инфекции провоцируют обострения АГ, вплоть до развития инсульта и инфаркта миокарда, нередко являющегося непосредственной причиной смерти этих больных [17, 18].

Отмечено, что наиболее высок риск обострения АГ у больных в период реконвалесценции гриппа и ОРВИ [19]. В 35% случаев причиной возникновения острого коронарного синдрома являются перенесенные респираторные инфекционные заболевания [20].

Роль сосудистого эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии

В последние годы важная роль в поддержании сосудистого гомеостаза в физиологических условиях отводится сосудистому эндотелию, который является регулятором тонуса сосудов и пролиферации гладкомышечных клеток, поддерживает баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови, регулирует межклеточные взаимодействия в стенке сосуда и участвует в иммунологических реакциях [21]. Поэтому логичным и перспективным подходом является активный поиск лекарственных средств, способных оказывать влияние на различные патофизиологические механизмы формирования АГ, в том числе и на дисфункцию сосудистого эндотелия.

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Р. Фуршгота и Дж. Завадски, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [22]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась

эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Последующие исследования доказали, что эндотелий - это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, АГ, ИБС, хроническую сердечную недостаточность [23, 24]. Отмечено участие эндотелиальных факторов в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, развитии диабета, тромбоза, сепсиса, росте злокачественных опухолей и т.д. [25, 26].

В норме в ответ на патологические стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь, оксида азота (NO) и его дериватов (эндотелиальные факторы релаксации – ЭФР), а также простаглицлина и эндотелийзависимого фактора гиперполяризации [27]. Важно отметить, что влияние ЭФР-NO не ограничивается дилатацией локального участка, а оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосуда этот комплекс оказывает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, «прилипания» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукции эндотелина и т.д. [28].

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции, как за счет снижения продукции ЭФР-NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелиальных факторов констрикции (ЭФК): сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаглицлинов типа тромбоксана A₂, а также эндотелина-1 (ЭТ-1) [29].

При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия и преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [30].

Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии дисфункции эндотелия и возможности ее медикаментозной коррекции

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вытекает уже из того, что основная часть ангиотензин превращающего фермента (АПФ) расположена на мембране эндотелиальных клеток. 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% - на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому

гиперактивация РААС является непрямым атрибутом эндотелиальной дисфункции [31].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина-II (А-II), оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции АТ₁-рецепторов гладко-мышечного каркаса сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В₂-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-ЭФР и повышению тонуса гладко-мышечного каркаса сосудов [32].

Обсуждаются два основных механизма влияния ингибиторов АПФ (иАПФ) на эндотелиальную функцию [33].

Известно, что иАПФ приводят к увеличению тканевого брадикинина. Вазопротективные, антипролиферативные и антисклеротические свойства и, кроме того, острые вазодилаторные эффекты иАПФ можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными со свойствами иАПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения эндотелийзависимых расслабляющих факторов, таких как оксид азота, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации и простаглицлин (PGI₂). Эндотелиальный фактор гиперполяризации представляет собой нестойкий метаболит арахидоновой кислоты, его высвобождение зависит от концентрации внутриклеточного кальция и кальциймодулина, и его влияние на эндотелийзависимое расслабление связано с размером сосудов и наиболее значительно в небольших артериях. Простаглицлин, образуясь в эндотелиальных клетках, активирует аденилатциклазу гладкомышечных клеток, увеличивая образование цАМФ, расслабляющий эффект которого усиливает вазодилатацию, вызываемую NO [34]. Усиление эндотелийзависимой релаксации в ответ на повышение локального брадикинина объясняет острые вазодилатирующие эффекты иАПФ у больных с гипертонической АГ [35].

Другим механизмом воздействия иАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АII, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса. Экспериментально продемонстрировано увеличение образования активных форм кислорода (супероксид анион) под действием АII. Механизмы действия АII на продукцию супероксид аниона связаны со стимуляцией НАДФН/НАДН оксидаз [36]. Таким образом, снижение уровня АII приводит к уменьшению оксидантного стресса, продукты которого снижают активность NO. АII во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается практически его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами – АII и оксида азота.

На моделях гипертонии у животных и при АГ у человека доказано, что иАПФ улучшают ацетилхолинопосредованную и брадикининобусловленную дилатацию артерий различной локализации (эпикардальные артерии и

микрососуды у пациентов с ИБС и АГ, плечевая артерия, сосуды почек) [37, 38]. Способность иАПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND [39]. Это первое клиническое исследование, подтвердившее данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у иАПФ эндотелиймодулирующих и антиатеросклеротических свойств [40].

Таким образом, в настоящее время происходит накопление новых данных о специфических механизмах эндотелиальной дисфункции при АГ. Происходит дополнение и переосмысление действия традиционных гипотензивных препаратов с точки зрения воздействия на эндотелий, раскрываются механизмы вазопротективного и органопротективного действия кардиоваскулярных препаратов за счет модуляции продукции NO. Все это открывает новые терапевтические возможности, формирует новые терапевтические мишени при различных кардиоваскулярных заболеваниях в том числе АГ. В связи с вышесказанным, логичным и перспективным подходом является активный поиск лекарственных комбинаций, способных оказывать влияние на различные патофизиологические механизмы формирования АГ, в том числе и на дисфункцию сосудистого эндотелия у больных АГ, перенесших ОРВИ.

Перспективы комбинированной (иАПФ+диуретик) терапии больных артериальной гипертензией, перенесших острые респираторные вирусные инфекции

Следует подчеркнуть, что первые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов появились еще в начале 1960-х годов. Они были представлены следующими составами: резерпин + гидралазин + гидрохлоротиазид; а-метилдопа + гидрохлоротиазид; гидрохлоротиазид + калийсберегающие диуретики. В середине 80-х годов доминировала тактика дифференцированного выбора препаратов и применения их в режиме монотерапии. Комбинированная терапия рекомендовалась на поздних этапах лечения. Применение диуретиков, особенно в высоких дозах, приводило к активации симпатoadреналовой системы (САС) и РААС с возможной активацией вазопрессина; вазодилататоров – к активации САС и задержке жидкости [41].

Новый виток в истории комбинированной антигипертензивной терапии ознаменован осмыслением того, что комбинированная рациональная антигипертензивная терапия может быть средством первого выбора, особенно у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [42]. Таковыми пациентами можно считать больных АГ, перенесших ОРВИ, в особенности грипп.

Одной из самых распространенных во всем мире достаточно типичных и эффективных комбинаций считается комбинация иАПФ и диуретика. В этой наиболее рациональной комбинации ярко продемонстрированы комплементарность механизмов действия обоих препаратов. ИАПФ индуцирует большее снижение АД тогда, когда происходит активация РААС. Диуретики способствуют уменьшению объема циркулирующей плазмы крови, увеличивая натрийурез, что вызывает повышение продукции ренина, а

применение иАПФ преодолевает реактивный выброс ренина в ответ на прием диуретика. Существует целый ряд комбинированных препаратов на основе иАПФ и диуретика: эналаприл и гидрохлортиазид, квинаприл и гидрохлортиазид. К этой же группе относится фиксированная низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида. Ее особенностью является сочетание компонентов в низких, не применяемых в обычной терапевтической практике дозах (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида). На сегодняшний день использование именно низкодозовой комбинации антигипертензивных средств с самого начала лечения АГ рассматривается как новый подход в терапии пациентов с АГ, позволяющий более эффективно контролировать АД при меньшем риске развития побочных реакций [5]. В течение последних 6-7 лет в Европе комбинация периндоприла и индапамида зарекомендовала себя как эффективный антигипертензивный препарат, применяемый в качестве терапии первого выбора при лечении АГ. Долгосрочная эффективность низкодозовой комбинации периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг была продемонстрирована в международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 253 пациента с АГ 1-2-й степени. Отмечена высокая частота нормализации АД [43]. Профиль безопасности данной комбинации оставался неизменным на протяжении всего периода исследования, а частота возникновения и клиническое проявление побочных эффектов не отличались от таковых в группе плацебо.

В то же время, в большом количестве исследований было показано, что одним из важных патогенетических звеньев прогрессирования АГ является нарушение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, которое проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на воздействие эндотелийопосредованных стимулов [44].

В связи с этим нам представляются достаточно перспективными вопросы коррекции артериального давления у больных АГ, перенесших ОРВИ, применением комбинированных, тропных к эндотелию гипотензивных препаратов, поскольку на сегодняшний день имеются работы, доказывающие, что ОРВИ способствуют развитию нарушений функции сосудистого эндотелия [19].

Таким образом, доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний вообще и АГ в частности, большое значение имеет эндотелиальная дисфункция, которая может усугубляться при ОРВИ. Наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфункции являются иАПФ, преимущество которых связано с замедлением деградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия. Среди иАПФ наиболее эффективными для этой цели представляются препараты, которые обладают высокой афинностью к тканевой РААС, периндоприл или квинаприл.

Литература

1. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ1) // Клиническая фармакология и терапия. – Кардиология, основанная на доказательствах. – 2000. – №3. – Спец. вып. – 104 с.
2. Сидоренко, Г. И. Артериальная гипертензия (проблемы адекватной гипотензивной терапии и профилактики) / Г. И. Сидоренко // Медицинские новости. – 2006. – №7. – С. 7 - 10.
3. Шальнова, С. А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.06 / С. А. Шальнова. – М., 1999. – 26 с.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Приказ №273 Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 14.04.2006 г. – Прил. №3.
5. Бова, А. А. Комбинированная лекарственная терапия при артериальной гипертензии / А. А. Бова, Е. Л. Трисветова, П. П. Пашкевич // Медицинские новости. – 2006. – №7. – С. 23-28.
6. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VII) // JAMA. – 2003. – Vol. 19, N5. – 227 p.
7. Carretero, O. A. Treatment of Essential Hypertension / O. A. Carretero, S. Oparil // Circulation. – 2000. – N3. – P. 446-453.
8. Carretero, O. A. Definition and etiology of Essential hypertension / O. A. Carretero, S. Oparil // Circulation. – 2000. – N3. – P. 329-350.
9. Колобухина, Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей / Л. В. Колобухина // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8, №13-14. – С.18-24.
10. Беляева, А. Л. Современное состояние проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний / А. Л. Беляева, А. Н. Слепушкин // РЭТ-инфо. – 2003. – №4. – С. 29-33.
11. Семенов, Б. Ф. Вакцинопрофилактика инфаркта, инсульта и летальности при эпидемиологическом подъеме гриппа / Б. Ф. Семенов, В. И. Покровский // Журнал микробиологии. – 2004. – №2. – С. 95-99.
12. Зарубина, Е. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е. Г. Зарубина, Е. А. Мишина, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2006. – №5. – С. 31-34.
13. Колобухина, Л. В. Новые стандарты лекарственной терапии гриппа / Л. В. Колобухина // Русский медицинский журнал. – 2005. – №21. – С. 1429.
14. Филиппов, А. Е. Динамика смертности от ишемической болезни сердца среди жителей Санкт-Петербурга за восьмилетний период времени и ее связь с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями / А. Е. Филиппов, А. С. Свистов, Ю. В. Лобзин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2005. – Т. 13, №2. – С. 129-133.
15. Богомолов, Б. П. Нарушения микроциркуляции и гемореологии при

гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных ишемической болезнью сердца / Б. П. Богомолов, А. В. Девяткин, В. Г. Баринов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – №2. – С. 53-59.

16. Богомолов, Б. П. Острые респираторные заболевания и сердце / Б. П. Богомолов, Т. Н. Молькова, А. В. Девяткин; под ред. Б. П. Богомолова. – М., 2003. – 213 с.

17. Бабенкова, Л. В. Факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения / Л. В. Бабенкова // Вестник ВГМУ. – 2006. – №6. – С. 23-28.

18. Бабенкова, Л. В. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у больных артериальной гипертензией, часто и длительно болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями / Л. В. Бабенкова, Г. И. Юпатов // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: материалы науч.-практич. конф., Витебск, 26-27 апреля 2007 г. / Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск, 2007. – С. 258-260.

19. Юпатов, Г. И. Роль оксида азота в патогенезе сосудистых поражений при острых респираторных вирусных инфекциях у больных артериальной гипертензией / Г. И. Юпатов, Л. В. Бабенкова // Медицинская панорама. – 2007. – №12. – С. 18-22.

20. Brilla, C. G. Lisinoprilmediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease with influenzae / C. G. Brilla, R. C. H. Funck // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N12. – P. 838-893.

21. Panza, J. A. Endothelial dysfunction in essential hypertension / J. A. Panza // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. –N4. – Suppl. II. – P. 26-33.

22. Furchgott, R. F. The obligatoryrole of endotnelial cells in the relazation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzski // Nature. – 1980. – Vol. 288, N2. – P. 373-376.

23. Коркушко, О. В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кривобіг та гемостаз. - 2003. – №3. – С. 4-14.

24. Корж, А. Н. Патогенетические и терапевтические аспекты эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / А. Н. Корж // Кривобіг та гемостаз. – 2003. – №2. – С. 16-21.

25. Taddei, S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin. Exp. Hypertens. – 1996. – N3-4. – P. 323-325.

26. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – N2. – P. 203-209.

27. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. Сигнальные молекулы и функции эндотелия / К. И. Прощаев [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – №11. – С. 9-13.

28. Furchgott, R. F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors / R. F. Furchgott, P. M. Vanhoutte // FASEB J. – 1989. – N3. – P. 2007-2018.

29. Малышев, И. Ю. Стесс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухин // Биохимия. – 1998. – Т.63, №4. – С. 992-1006.

30. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова,

Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68-76.

31. Остроумова, О. Д. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? / О. Д. Остроумова, О. В. Головина, Н. Л. Ролик // Consilium medicum. – 2004. – №5. – С. 28-32.

32. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients / J. Chalmers [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 18, N4. – P. 3.

33. Luscher, T. F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels / T. F. Luscher // Lung. – 1990. – Vol. 168, N2. – P. 27-34.

34. Stimulation of prostaglandin formation by vasoactive mediators in cultured human endothelial cells / F. Alhenc Gelas [et al.] // Basic. Res. Cardiol. – 1982. – Vol. 24, N6. – P. 723-742.

35. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells / K. K. Griendling [et al.] // Circ. Res. – 1994. – Vol. 74, N3. – P. 1141-1148.

36. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol / B. Pitt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – Suppl. 2 A; 70A. – Abstr. 7145.

37. Clozel, M. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats / M. Clozel, H. Kuhn, F. Hefti // Hypertension. – 1990. – Vol. 16, N2. – P. 532-540.

38. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / G. B. J. Mancini [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, N2. – P. 258-265.

39. Comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease / T. J. Anderson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – Suppl. 2 A; 327A. – Abstr. 1239.

40. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes / S. Whitebread [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989. – Vol. 9, N4. – P. 284-291.

41. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor B in rat glomerular mesangial cells / S. Kagami [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93, N4. – P. 2431-2437.

42. Etude HOT: efficacité et tolérance à 36 mois / D. Herpin [et al.] // Arch. Mal. Coeur. – 1998. – Vol. 91, N2. – P. 1043-1048.

43. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to-moderate hypertension / A. Castaigne [et al.] // Clin. Exper. Hypertension. – 1999. – Vol. 21, N6. – P. 1097-1100.

44. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography / K. Tyama [et al.] // Amer. Heart J. – 1996. N3. – P. 779-782.