

УДК 616.018.74 – 008.6:616.12-008.331.2] 053.9

КОРРЕКЦИЯ БИОЭФФЕКТОРНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Горшунова Н.К., Мауер С.С.*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: gorsh@kursknet.ru*

Для определения характера влияния комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом-ретард на показатели периферической гемодинамики и регуляторные вазотонические биоэффекторы на фоне артериальной гипертензии при старении обследовано 66 больных АГ II стадии и 24 практически здоровых лица пожилого возраста с помощью доплерографии плечевой артерии до и после манжеточной пробы, оценки концентрации оксида азота в сыворотке крови с помощью реактива Грисса, эндотелина – I иммуноферментным методом. Установлено, что в результате периферического вазодилатирующего эффекта и влияния лечения на ренин-ангиотензиновую систему регуляции уровня АД у больных АГ отмечены более низкие показатели напряжения сдвига до и после пробы с временным стенозированием плечевой артерии по сравнению с практически здоровыми людьми, адекватное повышение секреции эндотелием продуктов оксида азота, снижение биоэффекторного коэффициента до уровня практически здоровых лиц, что служит основанием для рекомендации применения комбинированной терапии индапамидом-ретард и периндоприлом с целью коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне АГ у больных пожилого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, эндотелиальная дисфункция, биоэффекторный коэффициент

CORRECTION OF BIOEFFECTOR'S DYSBALANCE DUE TO ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gorshunova N.K., Mauer S.S.*Kursk state medical university, Kursk, e-mail: gorsh@kursknet.ru*

For estimation of combined therapy by perindopril and indapamid-retard effects on factors of peripheral circulatory dynamics and regulatory vasotonic bioeffectors, released by endothelial cells were examined 66 patients with arterial hypertension and 24 healthy elderly persons by dopplerography of brachial artery before and after temporary ischemia test, assessment of oxyde nitrogen and endothelin-1 serum concentration. It is established, that vasodilative therapeutical effect of combined therapy by perindopril and indapamid-retard for patients with AH leads to more low changes of shift tension in comparison with healthy persons, provide adequate elevation of endothelial cells secretion of oxyde nitrogen, decrease of bioeffector's coefficient till level of healthy persons. It may serve basement for recommendation of combined therapy by perindopril and indapamid-retard for endothelial dysfunction correction of elderly patients with arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, elderly persons, endothelial dysfunction, bioeffector's coefficient

Широко распространенная артериальная гипертензия (АГ) – заболевание со сложными полипатогенетическими механизмами, которые оказывают выраженное повреждающее действие на интиму сосудов. С возрастом растяжимость сосудистой стенки снижается, ослабевают эндотелий-зависимые сосудистые реакции, что провоцирует увеличение АД [8].

Инволютивные изменения организма также отражаются на состоянии резистивных и магистральных сосудов, в связи с чем распространенность АГ растёт.

S. Taddei и соавторы (1997) высказали предположение о том, что изменения эндотелия при АГ представляют собой патологический процесс, напоминающий инволютивную форму эндотелиальной дисфункции (ЭД) и отличающийся от последней лишь темпами прогрессирования [3]. Изначально он отражает нормальные изменения эндотелиальных клеток, имеющих ограниченную продолжительность жизни, закан-

чивающуюся апоптозом, который ускоряется под воздействием повышенного АД. В сосудах образуются участки, лишенные эндотелия. Происходит частичная потеря реакций, вовлекающих рецепторы их клеточной мембраны в активацию NO-синтазы [6, 7], возникает хронический дефицит оксида азота (NO) [15]. Как вазодилатор он действует до тех пор пока его синтезирует эндотелиальная NO-синтаза, локализованная в монослое эндотелия [10]. Среди ведущих вазоконстрикторов, синтезируемых эндотелием, наиболее значимым признается эндотелин-1 (ЭТ-1). Дисфункцию между периферическим и центральным насосом в системе большого круга кровообращения отражает тест определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [5, 11].

Важной целью терапии ЭД при АГ считается устранение парадоксальной вазоконстрикции либо повышение вазодилатации, а предпочтение отдается препаратам, оказывающим не только гипотензивное дей-

ствие, но и снижающим выраженность поражений органов-мишеней и риск развития осложнений.

Доказано, что прогрессирование АГ замедляют ингибиторы АПФ [13, 17]. Они высокоэффективны в отношении вазотонической функции эндотелия, препятствуют реализации пролиферативного и митотического эффектов ангиотензина II, блокируют продукцию пероксид аниона, способного инактивировать NO, замедляют деградацию брадикинина, контролируя таким образом синтез вазодилатора [3]. Имеется прямая связь между активностью АПФ и синтезом оксида азота (NO) – важнейшего «игрока» в регуляции сосудистого тонуса. АПФ относится к кининазам второго типа, которые разрушают брадикинин. При высокой активности АПФ его количество уменьшается, увеличивается содержание ангиотензина II, происходит нарушение сосудистой регуляции с преобладанием констрикции. ИАПФ снижают концентрацию эндотелина за счет повышения уровня брадикинина и оксида азота [11, 12].

Эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции при АГ доказана и в отношении тиазидных диуретиков. Механизм их действия на функции эндотелия связан с повышением чувствительности его натрийзависимых механорецепторов и потенцирует эндотелийзависимую продукцию циклического гуанозинмонофосфата для брадикинина.

Считается, что рациональная комбинированная антигипертензивная терапия ингибитором АПФ и диуретиком позволяет достичь хорошего эффекта у максимального количества пациентов за счет лучшей переносимости, безопасности и высоких органопротективных свойств [9]. Их сочетание позволяет минимизировать возможные побочные эффекты ингибитора АПФ: восстанавливает их чувствительность при низкорениновых формах АГ; нормализует уровень калия, увеличивающийся из-за сниженной продукции альдостерона. Ингибитор АПФ потенцирует натрийуретический эффект диуретика, что при совместном использовании позволяет снизить его дозу [11, 13].

Однако после прекращения лечения вместе с гипотензивным действием исчезает и нормализация эндотелиальной вазодилаторной способности артерии, что связано не только с повреждающим действием быстро повышающегося АД, но и с прекращением влияния препаратов на эндотелий. Характер совместного действия ИАПФ и диуретиков на функциональные изменения сосудистой стенки и гипотензивный

эффект в зависимости от степени нарушения функции эндотелия в сочетании с его возрастной деградацией ранее исследовался мало, а имеющиеся в настоящее время сведения противоречивы [16].

Цель исследования: определить характер влияния комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом-ретард на показатели периферической гемодинамики и регуляторные вазотонические биоэффекторы при АГ у больных пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

В открытое рандомизированное исследование были включены 66 пациентов АГ II стадии (основная группа) $66,1 \pm 0,5$ лет, продолжительность заболевания которых составила $11,4 \pm 0,7$ года. В группу сравнения вошли 24 человека аналогичного возраста ($66,7 \pm 0,5$ лет) без АГ. Перед началом исследования обследуемые подписали информированное согласие на участие в нем. Критериями исключения стали вторичные формы АГ, АГ III стадии, гипертонический криз на момент обследования, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов по NYHA, сахарный диабет I и II типов.

До исследования пациенты получали разнобразную антигипертензивную терапию как в режиме моно- ($n = 17$), так и комбинированной терапии ($n = 49$). После 2-недельного периода отмены гипотензивной терапии («период отмыкания») назначались периндоприл 5 мг и индапамид-ретард 1,5 мг однократно утром в одни и те же часы до еды. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и симптомов осуществляли во время каждого визита. Антигипертензивный эффект оценивался по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 2, 4, 6, 8 и 12 недель терапии), эндотелий-восстанавливающий после 12 недели наблюдения. В процессе лечения не выбыл ни один больной.

Степень дисфункции устанавливалась при помощи доплерографии плечевой артерии с помощью датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «LOGJQ 7» (Япония) линейным методом, предложенным D.S.Celermajer и соавт. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба в триплексном режиме и до после манжеточной пробы. Определяли диаметр плечевой артерии d (см): исходный – d_0 ; при компрессии – d_1 ; при реактивной гиперемии – d_2 ; скорость кровотока в плечевой артерии V (см/с): исходную V_0 ; при реактивной гиперемии V_2 . Производили расчет степени изменения диаметра плечевой артерии Δd (%): при компрессии – $\Delta d_{01} = (d_0 - d_1) \cdot 100 / d_0$; при реактивной гиперемии – $\Delta d_{02} = (d_0 - d_2) \cdot 100 / d_0$; степени изменения скорости кровотока в плечевой артерии ΔV (%): при реактивной гиперемии – $\Delta V_{02} = (V_0 - V_2) \cdot 100 / V_0$; степени напряжения сдвига на эндотелий τ (дин/см²): исходное – $\tau_0 = 4\eta V_0 d_0$; при реактивной гиперемии – $\tau_2 = 4\eta V_2 d_2$, где $\eta = 0,05$ (вязкость крови); чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (ед.) по формуле: $K = ((d_0 - d_2) / d_0) / ((\tau_0 - \tau_2) / \tau_0)$.

Продукты метаболизма оксида азота (нитриты) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса, уровень ЭТ-I

набором для иммуноферментного анализа фирмы Amersham (США).

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007, BIOSAT. Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением применен критерий Стьюдента. Связь между исследуемыми показателями определена с помощью метода корреляционного анализа – критерия Пирсона (r). Различия между сравниваемыми группами, корреляции признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В ходе обследования установлено, что у 4-х практически здоровых лиц с нормаль-

ным уровнем АД (16,7%) выявлены признаки ЭД 1 степени, у 10 человек (41,7%) – 2 степени, еще у 10 обследованных (41,7%) нарушений вазотонической функции эндотелия не обнаружено.

В группе больных АГ ЭД 1 степени установлена у 16 (24,2%), 2 степени – 20 (30,3%), 3 степени – 4 (6,1%) и 4 степени – 4 человек (6,1%).

Для определения объемных и скоростных показателей гемодинамики проведено доплерографическое исследование сосудов больных АГ и практически здоровых людей пожилого возраста, результаты которого представлены в таблице.

Показатели доплерографического исследования сосудов у больных пожилого возраста с АГ до и после терапии и у практически здоровых лиц

№ п/п	Показатели доплерографии	Больные АГ до лечения ($n = 66$)	Больные АГ после лечения ($n = 66$)	Практически здоровые лица ($n = 24$)
	I	II	III	IV
1.	d_0 , см	$0,43 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,03$
2.	d_2 , см	$0,47 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$
3.	Δd_{02}	$3,8 \pm 0,04$	$3,68 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,04$
4.	V_0 сист. до пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$62,14 \pm 5,3$	$62,77 \pm 5,1$	$64,05 \pm 5,8$
5.	V_1 сист. после пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$82,95 \pm 6,7$ $P_{4-5} < 0,05$	$97,21 \pm 6,5$ $P_{4-5} < 0,05$	$109,67 \pm 8,6$ $P_{II-IV} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,001$
6.	V_0 диаст. до пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$7,6 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,71$	$9,9 \pm 1,2$
7.	V_1 диаст. после пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$21,7 \pm 2,7$ $P_{6-7} < 0,001$	$27,3 \pm 2,4$ $P_{6-7} < 0,05$	$42,3 \pm 3,25$ $P_{II-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,001$
8.	τ_0 , дин/см ²	$5,04 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,6$
9.	τ_2 , дин/см ²	$7,96 \pm 0,5$ $P_{8-9} < 0,001$	$8,3 \pm 0,5$ $P_{8-9} < 0,05$	$9,85 \pm 0,75$ $P_{II-IV} < 0,05$ $P_{8-9} < 0,001$
10.	K, ед.	$0,25 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$ $P_{II-III} < 0,05$	$0,09 \pm 0,01$ $P_{II-IV} < 0,05$ $P_{III-IV} < 0,05$

Примечание. p – достоверность различий между пробами.

Установлено, что до пробы с реактивной гиперемией скорость кровотока в плечевой артерии у больных существенно не отличалась от аналогичного показателя практически здоровых лиц. Временное стенозирование артерии приводило к ускорению кровотока в обеих группах. У больных АГ диастолический объем увеличивался в меньшей степени с $7,6 \pm 0,7$ до $21,7 \pm 2,7$ мм/с ($p < 0,001$), чем у па-

циентов с нормотонией ($9,9 \pm 1,2$ до $42,3 \pm 3,25$ мм/с, $p < 0,001$).

Более низкие показатели напряжения сдвига у больных до и после манжеточной пробы при высоком коэффициенте чувствительности эндотелия к напряжению сдвига ($0,29 \pm 0,04$ ед.) свидетельствовали о дисрегуляторных нарушениях, индуцированных инволютивными и гипертензивными воздействиями.

У больных регистрировалась повышенная концентрация ЭТ-1 ($0,27 \pm 0,02$ фмоль/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($0,18 \pm 0,01$ фмоль/мл) ($p < 0,05$) при практически однообразном уровне NO ($4,74 \pm 0,15$ и $4,55 \pm 0,11$ мкмоль/л).

Трудность интерпретации значений разнонаправленных вазотонических биоэффекторов по их концентрации в сыворотке крови привела к выводу, что использование коэффициента их соотношения более четко отражает состояние вазотонической функции сосуда [4]. Коэффициент ЭТ-1/NO у практически здоровых людей был равен $0,034 \pm 0,008$ у.е., в группе больных он повышался до $0,069 \pm 0,01$ у.е., ($p < 0,05$). Корреляционный анализ между изученными биоэффекторами выявил отрицательную связь средней силы ($r = -0,42$, $p < 0,01$) в группе сравнения, отрицательную сильную ($r = -0,63$, $p < 0,01$) у больных АГ.

Комбинированное лечение периндоприлом и индапамидом-ретард в течение 12 недель эффективно снизило АД у всех больных и способствовало изменениям показателей их периферической гемодинамики. Так, систолическая и диастолическая скорости кровотока на фоне стрессовой нагрузки с временным стенозированием увеличились, но не достигли уровня практически здоровых лиц. Соответственно отмечено незначительное увеличение напряжения сдвига. Лечение привело к достоверному снижению коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, приближая его значение к параметру практически здоровых лиц.

Проведенный анализ показал, что группа пожилых больных АГ была неоднородной по активности NO, в связи с чем она была разделена на подгруппы с его исходно низким (у 28 человек) и высоким уровнем (у 38) в сыворотке крови. Соответственно биоэффекторный коэффициент (БК) в группе с пониженным NO составил $0,037 \pm 0,009$ у.е., а при его высокой активности $0,076 \pm 0,01$ у.е. Стресс-индуцированное воздействие на сосудистую стенку приводило к снижению продукции NO до $4,56 \pm 0,17$ мкмоль/л, а у больных с исходно низкой концентрацией NO к повышению его уровня до $5,26 \pm 0,19$ мкмоль/л., что объяснялось достаточной высокой регуляторной способностью сигнальной молекулы оксида азота в условиях стресса. Второй вазотонический биоэффектор – эндотелин-I в условиях стресс-пробы был более инертным, однако и его значения у обследованных больных АГ изменялись двояко. У больных с высоким показателем NO регистрировался низ-

кий уровень ЭТ-1, при сниженном значении NO активность ЭТ-1 была повышена. Соотношение двух важнейших вазотонических биоэффекторов, определяемое по предложенному БК, показало его достоверные отличия в описываемых подгруппах: сниженное до $0,037 \pm 0,009$ у.е. в первой подгруппе с исходно высокой продукцией NO, повышением БК до $0,076 \pm 0,01$ у.е. в подгруппе с исходно сниженной продукцией NO, ($p < 0,01$). БК, определенный после пробы с реактивной гиперемией, был практически одинаков в обеих подгруппах, что свидетельствовало о том, что стресс-индуцированные воздействия в условиях разной продукции NO корректируются преимущественно за счёт изменения соотношений важнейших вазотонических биоэффекторов – ЭТ-1 и NO.

На фоне проведенного лечения у 51 больного АГ уровень NO увеличился с $4,77 \pm 0,13$ мкмоль/л до $5,85 \pm 0,15$ мкмоль/л ($p < 0,001$), произошло снижение биоэффекторного коэффициента до $0,04 \pm 0,009$ у.е. (у практически здоровых людей БК равен $0,034 \pm 0,008$ у.е.).

Таким образом, в результате периферического вазодилатирующего эффекта и влияния лечения на ренин-ангиотензиновую систему регуляции уровня АД отмечено адекватное повышение секреции эндотелием продуктов оксида азота, обосновывающее возможность дальнейшего применения комбинированной терапии индапамидом-ретард и периндоприлом в коррекции ЭД при АГ у больных пожилого возраста.

Список литературы

1. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции / В.И. Бувальцев, Т.В. Камышова, М.Б. Спасская, Д.В. Небиеридзе // Клини. фармакол. и тер. – 2002. – № 11. – С. 30–32.
2. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией / В.И. Бувальцев, М.Б. Спасская, Д.В. Небиеридзе и др. // Клини. мед. – 2003. – № 7. – С. 51–55.
3. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Украинский медицинский часопис. – 2000. – № 4 (18). – VII/VIII. – С. 27–28.
4. Горшунцова Н.К., Мауер С.С. Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения // Успехи геронтол. – 2012. – Т. 25. – № 3. – С. 461–467.
5. Дронова Т.А., Юдина Н.В., Козицкая В.Г. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией // Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 83–89.
6. Первые результаты научно-практической Российской программы АРГУС (улучшение выявления, оценки и лечения артериальной гипертензии у пациентов старше 55 лет) / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Л.А. Склизкова и соавт. // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 68.

7. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска / К.Ю. Николаев, И.М. Гичева, Г.И. Лифшиц, А.А. Николаева // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 4 (122). – С. 64.
8. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2004. – № 4. – С. 83–89.
9. Остроумова О.Д., Мартынов А.И., Мамаев В.И. О растяжимости периферических артерий при эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: влияние терапии индапамидом ретард. М.: Кардиология. 2001; № 10, с. 45.
10. Остроумова О.Д., Головина О.В. Когда необходимо начинать лечение артериальной гипертензии с фиксированных комбинаций? // Consilium medicum прилож. – 2005. – № 1. – С. 30.
11. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации // Функциональное единение эндотелин, оксид азота и становление функции в филогенезе. – М.: Биохимия, 2009. – С. 3–16.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Новый взгляд на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. – М.: Кардиология, 2000. – № 6. – С. 92.
13. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Место современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Кардиология, 2000. – № 10. – С. 93.
14. Berkenboom G., Unger P., Fontaine D. et al. Prevention of nitrate tolerance by longterm treatment with ramipril, an endothelium-dependent mechanism // Eur Heart J. – 1998. – 19. – Suppl A. – P. 143.
15. Boulanger C.M. Indapamide inhibits endothelium-dependent contraction in the aorta of the spontaneously hypertensive rat: Eds. C.M. Boulanger, J.V. Mombouli, P.M. Vanhoutte // Fundam Clin Pharmacol. – 1993. – № 7:8. – P. 443. – 448.
16. Hatake K., Kakishita E., Wakabayashi I. et al. Effect of aging on Endothelium-dependent vascular relaxation of isolated human basilar artery to thrombin and bradykinin // Stroke. – 1990. – Vol. 21. – P.1039–1043.
17. Campbell D.B. Cardiovascular protective properties of indapamide. Eds. D.B. Campbell, F. Brackman // Am J Cardiol. – 1990. – № 65:17. – P. 11–27.
5. Dronova T.A., Judina N.V., Kozickaja V.G. Jendotelial'naja disfunkcija, perekisnoe okislenie lipidov i uroven' S-reaktivnogo belka u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej // Kurskij nauch.-prakt. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 1. pp. 83–89.
6. Kobalava Zh.D., Kotovskaya U.V., Skliskova L.A. Per-vye rezultati nauch.-prakt.progr. ARGUS // Cardiologija. 2000; no. 12, pp. 68.
7. Nikolaev K.U., Gicheva I.M., Lifshits G.I., Nikolaeva A.A. Mikrocirkulatornaja jendotelijzavisimaja sosudistaya reaktivnost' i osnovnye faktory riska. Bull. SO RAMN.2004; no. 4 (122), pp. 64.
8. Ostroumova O.D., Dubinskaya R.E., Starenie i disfunktsiya endotelija // Kardiovask. terapiya i profilatika 2004. no. 4. pp. 83–89.
9. Ostroumova O.D., Martynov A.I., Mamaev V.I. O rastyazhimosti perifericheskikh arteriy pri arterial'noj gipertenzii u lits pozhilogo vosrasta: vliyanie terapii indapamamidom retardom. M.: Kardiologiya. 2001; no. 10, pp 45.
10. Ostroumova O.D., Golovina O.V. Kogda neobhodimo nachinat lechenie l arterial'noj gipertenzii s fixirovannyh kombinatsiy? Consilium medicum pril. no. 1, 2005, pp. 30.
11. Titov V.N. Diagnosticheskoe znachenie endotelijzavisimoy vasodilatatsii. Funktsional'noe edinenie endotelin, oxid azota i stanovlenie funktsii v filogeneze. M. Biohimiya pp. 3–16.
12. Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V. Novy vzglyad na ingibitory APF M. Kardiologiya. 2000; no. 10, pp. 92.
13. Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V. Mesto sovremennyh ingibitorov APF v lechenii serdechno-sosudistyh zabolevaniy. Kardiologiya. 2000; no. 10, pp. 93.
14. Berkenboom G., Unger P., Fontaine D. et al. Prevention of nitrate tolerance by longterm treatment with ramipril, an endothelium-dependent mechanism/ Eur Heart J 1998; 19:Suppl A: 143.
15. Boulanger C.M. Indapamide inhibits endothelium-dependent contraction in the aorta of the spontaneously hypertensive rat: Eds. C.M. Boulanger, J.V. Mombouli, P.M. Vanhoutte. Fundam Clin Pharmacol 1993; 7:8: 443–448.
16. Hatake K., Kakishita E., Wakabayashi I. et al. Effect of aging on Endothelium-dependent vascular relaxation of isolated human basilar artery to thrombin and bradykinin// Stroke. 1990. Vol. 21. pp. 1039–1043.
17. Campbell D.B. Cardiovascular protective properties of indapamide. Eds. D.B. Campbell, F. Brackman. Am J Cardiol. 1990;65:17:11–27.

References

Рецензенты:

Маль Г.С., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, академик РАЕ, г. Курск;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 03.06.2013.