

Використання бета-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з метою корекції ендотеліальної дисфункції

І.І. Чубучна, З.О. Гук-Лешневська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисфункція ендотелію, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

На сьогоднішній день загальноприйнятою є запропонована V. Dzadu та E. Braunwald на початку 90-х років минулого сторіччя концепція «серцево-судинного континууму», під яким розуміють сукупність пов'язаних між собою патологічних процесів у серцево-судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет) та їх наслідків (інфаркт міокарда, інсульт, хронічна серцева недостатність), які розвиваються на єдиній патофізіологічній основі (нейроендокринна дисрегуляція, дисфункція ендотелію, ремоделювання серця та судин). Ця концепція не тільки виокремила ендотеліальну дисфункцію як одну з основних ланок патогенезу найбільш поширених серцево-судинних захворювань, а й дозволила розглядати корекцію дисфункції ендотелію як одне з основних завдань лікувальної тактики.

Результати наукових досліджень останніх років підтверджують гіпотезу про роль функціонального стану ендотелію в патогенезі атеросклерозу та його ускладнень.

У 1980 р. R.F. Furchgott та J.M. Zawadzki [29] показали, що ацетилхолін в присутності інтактного ендотелію викликає дозозалежне розширення ізольованих артеріальних сегментів у кролів та їх звуження при видаленні ендотелію, таким чином вони відкрили ендотеліозалежний релаксуючий фактор. У 1987 р. S. Moncada та співавтори встановили, що секретований клітинами ендотелію у відповідь на дію ацетилхоліну фактор, який викликає розслаблення гладеньких м'язів, є вільним радикалом – оксидом азоту (NO) [49].

В організмі людини NO утворюється з амінокислоти аргініну в результаті реакції, яка каталізується ферментом NO-синтетазою. У ролі

кофактора виступає НАДФН₂. NO-синтетаза міститься в ендотелії і виявляє свою активність тільки у присутності комплексу кальцій-кальмодулін. Зростання продукції NO відбувається пропорційно до кількості кальцію, що надходить ззовні або з ендоплазматичного ретикулу (під дією ацетилхоліну, брадикініну та інших агентів, що активують реакції фосфатиділінозитолфосфатного циклу). Головний фактор, що інактивує, тобто обмежує поширення і знижує концентрацію NO, це – супероксидний радикал [16, 20, 36]. Оксигемоглобін також інактивує дію NO, чим пояснюється виникнення вазоспазму після кровотеч та травм.

Крім ендотелію, NO синтезується макрофагами, тромбоцитами, нейронами. З практичної точки зору важливою властивістю NO є здатність інгібувати агрегацію тромбоцитів та адгезію нейтрофілів на стінках судин. У деяких ділянках циркулюючої системи ендогенним вазодилатором може бути не вільний NO, а його лабільні комплекси з іншими сполуками, можливо нітрозотіоли. Низка ендогенних сполук, таких як ацетилхолін, брадикінін, гістамін, АДФ, АТФ, тромбін, фізичні фактори, такі як потік крові чи пульсовий тиск, стимулюють виділення NO шляхом активації ендотеліальних рецепторів і/або іонних каналів. Такі вазоконстриктори, як катехоламіни, серотонін, вазопресин, також можуть стимулювати виділення NO.

Пошкодження або активація ендотелію руйнують нормальні регуляційні зв'язки, що призводить до порушення функції ендотелію [4, 21, 37]. Таким чином, ендотеліальна дисфункція (ЕД) може бути визначена як дисбаланс між факторами релаксації та констрикції, між анти- та прокоагулянтними медіаторами чи факто-

рами росту та їх інгібіторами. Крім цього, в низці робіт з'явилися докази наявності первинного генетичного дефекту як причини ЕД [5, 53, 54].

Ушкодження ендотеліальних клітин супроводжується синтезом моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МХП-1), який притягує до стінки моноцити [50]. Моноцити в субендотеліальному просторі диференціюються в макрофаги і секретують велику кількість біологічно активних речовин, включаючи метаболіти кисню, NO, протеїнази, ліпази, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1 та інші [50, 52], які підвищують проникність ендотеліальної вистілки. Це призводить до реорганізації структури ендотеліоцитів та порушення їх функції, сприяючи розвитку ранніх атеросклеротичних ушкоджень [35].

Досить привабливо виглядає використання певного набору показників функції ендотелію для оцінки стану хворого та диференційованого підходу до терапії. Вибір цих параметрів, які б давали найбільшу інформацію, мав би стати стратегічним завданням, враховуючи, що вони повинні бути б бути незалежними один від одного. Проте наявні протиріччя у роботах дослідників наразі не дозволяють цього зробити. Прикладом може слугувати взаємозв'язок дисфункції ендотелію з гіперліпідемією як одним з ключових механізмів запуску атерогенезу.

Відомо, що макрофаги, які проникли в субендотеліальний простір, починають активно поглинати ліпопротеїни низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності, поступово перетворюючись на пінисті клітини у місцях раннього атеросклеротичного ушкодження. Накопичення ліпідів у макрофагах відбувається в результаті нерегульованого поглинання через скевенджер-рецептори так званих модифікованих або окиснених ліпопротеїнів, які, в свою чергу, посилюють продукцію МХП-1, замикаючи «хибне коло». Усі ці процеси – синтез МХП-1, адгезія та проникнення моноцитів у інтиму і перетворення їх на пінисті клітини – тісно взаємопов'язані. Так, окиснені ЛПНЩ є не тільки хемотаксичним сигналом для моноцитів, а й одночасним сигналом до інгібування їх міграції з інтими. Крім того, ці ЛПНЩ інгібують синтез індуцибельної NO-синтетази у макрофагах, запобігаючи таким чином апоптозу [38, 52, 55]. Деякі дослідники вважають, що поява окиснених ЛПНЩ є одним з ранніх і критичних моментів розвитку атеросклерозу, що демонструє суттєво вищий вміст окиснених ЛПНЩ у осіб з артеріальними оклю-

зійними захворюваннями порівняно з особами того ж віку без захворювань судин [41]. Також доведено, що за наявності нестабільної стенокардії та різних типів гіперліпідемій суттєво знижується антитромбогенна активність судинної стінки [14].

Підвищений рівень загального холестерину корелює із зниженням діаметра артерій, виміряного методом венооклюзійної плетизмографії [23, 31], а ЕД спостерігали навіть у дітей, батьки яких страждали на дисліпідемію [24].

Проте дуже цікавими, на наш погляд, виявилися результати іншого дослідження, яке показало, що у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), незалежно від наявності чи відсутності гіперліпідемії, частіше виявляють порушення ендотеліюзалежної релаксації артерій [39]. Подібні дані отримані іншими дослідниками [34], які показали, що ЕД у хворих на АГ може виникати за відсутності порушень ліпідного обміну та системного атеросклерозу.

Отже, природа пускового механізму, який викликає ЕД, на сьогодні ще не з'ясована, проте науковці однак щодо її прогностичного значення. Тому новою парадигмою лікування серцево-судинних захворювань може стати відновлення функції ендотелію [1, 2, 6, 9, 11, 15, 18, 19].

Точкою прикладання терапії при ЕД є відновлення рівноваги вказаних вище механізмів, тобто обмеження дії одних ендотеліальних медіаторів і компенсація дефіциту інших. Так, нітрати відновлюють дефіцит NO; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) блокують синтез ангіотензину II (А II) і блокують руйнування кінінів; антагоністи кальцію гальмують активність А II та ендотеліну в гладеньких м'язах судин, посилюючи вазодилатуючий ефект NO; інгібітори ендотелінуперетворюючого ферменту та блокатори ендотелінових рецепторів гальмують дію цього пептиду. Проте на цей момент немає препаратів для специфічної корекції ЕД. Саме тому особливу цікавість викликають дані про вплив різних лікарських засобів на функціональний стан ендотелію, у першу чергу ІАПФ. У досліджах на тваринах та клінічних дослідженнях показано, що тканинні ефекти ІАПФ відновлюють функцію ендотелію, пригнічують проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин, нейтрофілів та мононуклеарних клітин, знижують вільнорадикальне окиснення, посилюють ендогенний фібриноліз, знижують агрегацію тромбоцитів,

виявляють антиатерогенну дію та стабілізують атеросклеротичні бляшки у тварин [40]. Одна із можливостей впливу на ендотелій пов'язана із відновленням метаболізму брадикініну, порушеного при серцево-судинних захворюваннях. Блокада тканинного ангіотензинперетворюючого ферменту за допомогою ІАПФ приводить не тільки до зменшення синтезу А II, а й сповільнює деградацію брадикініну [44]. Найбільш перспективними щодо цього є ІАПФ, які виявляють більшу афінність до ендотеліальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (периндоприл, раміприл, квінаприл та трандолаприл).

Залишається відкритим питання, чи всі ІАПФ, зокрема з тканинною дією, мають однако-ву здатність впливати на функцію ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [1, 2, 7].

Одним із можливих механізмів дії цих препаратів може бути зниження базальної та індукованої інсуліном секреції ендотеліну-1 та збільшення продукції NO. Каптоприл виявив цю дію в експерименті на культурі ендотеліальних клітин, а також під час тижневої терапії хворих на АГ і здорових добровольців [26]. В експерименті на щурах зі спонтанною АГ каптоприл і цилазаприл сприяли відновленню ендотеліальної функції, підвищуючи продукцію факторів релаксації, зокрема NO; при цьому рівень простагландину F_{2α} залишався незмінним [25]. Крім того, для цилазаприлу було доведено позитивний вплив на функцію ендотелію в результаті підвищення вироблення ендотеліального гіперполяризуючого фактора [47]. Експериментально було доведено здатність раміприлу запобігати ЕД, опосередкованій дією недоокиснених ЛПНЩ. Позитивний ефект пов'язують із накопиченням в ендотелії брадикініну, що своєю чергою веде до підвищення продукції NO [10]. Еналаприл та кандесартан однаково ефективно відновлювали функцію ендотелію артерій брижі щурів зі спонтанною АГ, що пізніше було доведено і в інших експериментах, зокрема з каптоприлом та лозартаном [46]. У клінічному дослідженні ЕД при стабільній стенокардії показано, що еналаприл впливає на вазодилатуючі (збільшення посередників NO) та вазоконстрикторні (зменшення ендотеліну-1) механізми у таких хворих, а безпосереднє зменшення вмісту цитокінів у системному кровотоці, на думку авторів, приводить до зниження цитокінопосередкованого компоненту ЕД [17].

Ці дані дозволили припустити, що результати довготривалих клінічних досліджень також будуть сприятливими. Проте дослідників чекало розчарування. Так, у контрольованому 6-місячному дослідженні TREND (Trial on Reversing Endotelial Dysfunction) не відзначено впливу ІАПФ на функцію ендотелію у хворих із АГ. Проте в тому ж дослідженні виявлено здатність ІАПФ коригувати ЕД пацієнтів з ІХС без АГ [42]. Дослідження QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial), яке тривало три роки, не підтвердило суттєвого покращання клінічних та ангіографічних наслідків під впливом терапії ІАПФ у хворих з ІХС [45]. У 8-тижневому дослідженні BANFF вивчали здатність препаратів різних груп (у тому числі ІАПФ) відновлювати функцію ендотелію при ІХС. Тільки на тлі прийому квінаприлу відзначали достовірне покращання вазодилатації плечової артерії. Препарати інших класів (блокатори рецепторів А II та антагоністи кальцію) та інший ІАПФ (еналаприл) не покращували судинну реакцію. Відсутність ефекту еналаприлу можна пояснити тим, що його афінність до тканинної РААС менша, ніж квінаприлу. Таким чином, було доведено перевагу квінаприлу над препаратами інших класів за впливом на ЕД. Варто підкреслити, що на сьогодні BANFF залишається найбільшим із досліджень, у яких порівнювали ефекти препаратів різних груп при ЕД [3].

В одному із контрольованих досліджень показано, що лізиноприл сприяє реверсії ЕД у хворих з АГ, в іншому – відзначено подібне зменшення ЕД при застосуванні еналаприлу та лозартану [33]. Враховуючи неоднозначність накопичених даних щодо реверсії ЕД, багато дослідників стверджують, що на сьогодні є надійні докази цього феномену тільки у хворих з АГ у поєднанні з гіперліпідемією [48]. У решті випадків клінічні результати значно менш сприятливі, ніж експериментальні. Більше того, фармакологічне лікування ЕД дедалі частіше заперечується. Так, існує думка, що модуляція рівня NO з метою корекції ЕД за допомогою ІАПФ безперспективна [43].

Тривала терапія ІАПФ забезпечує можливість постійної стимуляції утворення NO, простацикліну і, ймовірно, ендотеліального релаксуючого фактора, який індукує дилатацію гладеньком'язових клітин. Це сприяє тривалій вазорелаксації стінок кровоносних судин, що покращує кровотік і зменшує периферичний опір

судин та артеріальний тиск, а також є важливим для антитромботичних властивостей ендотелію. Більше того, цей вплив ІАПФ на ендотеліальну функцію може відігравати важливу роль у регуляції судинного тонуусу, оскільки NO є антипроліферативним та антиміграційним агентом. Отже, ІАПФ, збільшуючи продукцію NO і запобігаючи формуванню А II, можуть відігравати важливу роль у зменшенні атерогенезу, а також здатні попереджувати загострення ІХС. Саме цим можна пояснити вражаючі результати застосування периндоприлу в дослідженні EUROPA [56].

До препаратів, вплив яких на ЕД вивчено менше, належать β -адреноблокатори. Підґрунтям для таких досліджень можуть слугувати численні експериментальні та клінічні роботи, які показують, що хронічна активація симпатoadреналової системи може пошкоджувати серце через низку механізмів, а не лише безпосередньо токсичною дією катехоламінів. Так, активація ниркових β -адренорецепторів стимулює утворення реніну з подальшим зростанням рівня А II і вазоконстрикцією. З іншого боку, одним із негативних наслідків впливу А II, який реалізується через рецептори 1-го типу, є накопичення норадреналіну в симпатичних нервових закінченнях, що замикає «хибне коло» взаємної активації симпатoadреналової системи та РААС [8, 12]. В інших роботах показано, що підвищення рівня норадреналіну сприяє збільшенню експресії фактора некрозу пухлин α , а це свідчить про те, що доцільно застосовувати β -адреноблокатори як препарати з антицитокіновою активністю [28, 30].

В окремих дослідженнях доведено, що норадреналін індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах, отже застосування β -адреноблокаторів може запобігати норадреналіноспосередкованому апоптозу [9, 12].

Експериментальні дослідження целіпрололу, бопіндололу та небівололу продемонстрували здатність цих препаратів коригувати ЕД при АГ. Вірогідно стимуляція синтезу NO була опосередкована блокадою ендотеліальних 5-HT-1a серотонінових рецепторів [32].

З точки зору корекції ЕД серед β -адреноблокаторів найбільш цікавим є небіволол – гіпотензивний препарат, який більш ефективний, ніж амлодипін, лізиноприл та діуретики. Небіволол має найвищу селективність до β_1 -адренорецепторів і здатність активувати

синтез NO у ендотелії. У порівняльних клінічних дослідженнях цей препарат підвищував релаксаційні властивості ендотелію, тоді як β -адреноблокатори другого покоління (атенолол) не впливали на судинний тонуус. Ці дані і могли сприяти тому, що до β -адреноблокаторів як гіпотензивних препаратів змінилося ставлення після метааналізу, у якому і фігурував переважно атенолол.

Встановлено, що вазодилатуючий ефект небівололу не пов'язаний із блокадою β -адренорецепторів – основою ангіопротекторних та антисклеротичних властивостей цього препарату є здатність стимулювати продукцію NO артеріальною стінкою [13, 28, 30, 51], що приводить до фізіологічної вено- та артеріодилатації, м'якого зниження перед- та постнавантаження, зниження кінцеводіастолічного тиску лівого шлуночка, усунення діастолічної дисфункції серця, збільшення вінцевого кровотоку, зменшення реактивності вінцевих судин, збільшення периферичного кровотоку, корекції ЕД та антитромбоцитарного ефекту [27].

Застосування β -адреноблокаторів у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю теоретично є більш обґрунтованим, ніж призначення ІАПФ. Це пов'язано з тим, що системна активація симпатичної нервової системи виникає вже на початкових етапах розвитку хронічної серцевої недостатності, натомість активація РААС розвивається значно пізніше. При цьому β -адреноблокатори здатні знижувати активність РААС значно більшою мірою, ніж ІАПФ можуть впливати на активність симпатичної нервової системи [22].

Бета-адреноблокатори також обмежують апоптоз кардіоміоцитів, пригнічують агрегацію тромбоцитів, зменшують механічне навантаження на атеросклеротичну бляшку, відновлюють чутливість β -адренорецепторів, знижують експресію міокардіальних генів, виявляють антиоксидантні властивості та пригнічують проліферацію гладеньком'язових клітин судин [12]. Однак залишається нез'ясованим, чи цей вплив на ЕД є специфічним для класу, чи все ж лише окремі β -адреноблокатори, такі як небіволол та карведилол (за рахунок супутньої блокади α -адренорецепторів), мають подібні властивості.

Отже, причини розвитку ЕД різноманітні і пов'язані головним чином із тривалим гемодинамічним перевантаженням артерій (високою

напрягою зсуву), гіперактивацією РААС, симпатoadреналової системи та низки інших нейрогуморальних систем, що виявляється спотвореною реакцією ендотелію на звичайні подразники, порушенням утворення чи блокадою брадикаїніну та NO. Корекція дисфункції ендотелію є важливим завданням медикаментозної терапії серцево-судинних захворювань.

Література

1. Аболмасов О.М. Дисфункція ендотелію та неспецифічні маркери запалення при гострому коронарному синдромі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2001. – 19 с.
2. Бабак О.Я., Шапошнікова Ю.Н., Немцова В.Д. Артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця – ендотеліальна дисфункція: сучасне становище питання // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14-21.
3. Балахонova Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 3. – С. 37.
4. Беловол А.Н. Патогенетические аспекты дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией // Ліки України. – 1999. – № 1. – С. 67-72.
5. Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В. и др. А1166С полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Рос. кардиол. журн. – 2000. – № 6 (26). – С. 5-9.
6. Богова О.Т., Чукарева И.И. Инфаркт миокарда, воспаление и прогноз // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 4. – С. 95-97.
7. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4. – С. 3-11.
8. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 57-63.
9. Голюкова І.П. Функціональний стан ендотелію, маркери системного запалення та їх значення в об'єктивації клінічного перебігу ішемічної хвороби серця: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2006. – 20 с.
10. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. – 1998. – Т. 41, № 6. – С. 4-19.
11. Долженко М.Н. Эндотелиальная дисфункция: что нового? // Здоров'я України. – 2005. – № 18. – С. 12-13.
12. Жарінов О.Й. Тридцять років використання β-адреноблокаторів для лікування хронічної серцевої недостатності: чи поставлені крапки над «і»? // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 4. – С. 15-24.
13. Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств β-адреноблокаторов и их клиническое значение // Consilium Medicum. – 2003. – № 5. – С. 641-648.
14. Киричук В.Ф., Воскобой И.В. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией с гиперлипотеинемией различных типов // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 72, № 12. – С. 47-50.
15. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – № 2. – С. 148-163.
16. Сонин Д.Л., Сыренский А.В., Галагудза М.М. и др. Роль

оксида азота в регуляции растяжимости артериальных сосудов у нормо- и гипертензивных крыс // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 6. – С. 15-23.

17. Шелест А.Н. Дисфункция эндотелия при стабильной стенокардии в динамике терапии эналаприла малеатом // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 6. – С. 190-192.

18. Шляхто Е.В., Волкова Е.В., Беркович О.А. и др. Некоторые показатели дисфункции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, и их изменения на фоне гиполлипидемической терапии // Рос. кардиол. журн. – 2000. – № 4. – С. 12-17.

19. Шумаков В.А., Талаева Т.В., Пархоменко А.Н., Братусь В.В. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение. – К.: Четверта хвиля, 2006. – 608 с.

20. Bergers A., Van Nassauw L., Timmermans J.P., Vrints C. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 13. – P. 60-70.

21. Beverley H., Karen J. Relation between endothelial cells activation and infection, inflammation, and infarction // Lancet. – 1977. – Vol. 350. – P. 293-294.

22. Campbell D.J., Aggarwal A., Esler M., Kaye D. Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1609-1610.

23. Casino P.R., Kilcoyne C.M., Cannon R.O. et al. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor // Amer. J. Cardiology. – 1995. – Vol. 75. – P. 40-44.

24. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.

25. Clozer M., Kuhn H., Hefti F. et al. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition // Hypertension. – 1991. – Vol. 18. – P. 132-141.

26. Desideri G., Ferri C., Bellini C. et al. Effects of ACE inhibition on spontaneous and insulin-stimulated endothelin-1 secretion: in vitro studies // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 81-86.

27. Eagle K.A., Berger P.B., Calkins H., Chaitman B.R. et al. ACC/AHA guideline update for preoperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 542-553.

28. Fichtlscherrer S., Bruer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: future evidence for the existence of the «vulnerable» patient // Circulation. – 2004. – Vol. 44. – P. 1926-1932.

29. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373-376.

30. Galster B. Beta-blocker in endothelial dysfunction // Fortschr. Med. – 2002. – Vol. 23. – P. 33-34.

31. Ginnattasio C., Mangoni A.A., Failla M. et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subject with familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 124. – P. 249-260.

32. Gorelick P.B., Sacco R.L., Smith D.B. et al. Prevention of first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association // JAMA. – 1999. – Vol. 31. – P. 1112-1120.

33. Hoshino J., Nakamura T., Kurashina T. Antagonism of ANG II type 1 receptors protects the endothelium during the early stages of renal hypertension in rats // Amer. J. Physiology. – 1998. – Vol. 275, Suppl. 2. – P. 1950-1957.

34. Houghton J.L., Davison C.A., Kuhner P.A. et al. Heterogeneous vasomotor responses of coronary conduit and resistance vessels in hypertension // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1998. – Vol. 31, Suppl. 2. – P. 374-382.

35. Ito A., Shimokawa H., Fukumoto Y. et al. The role of fibroblast growth factor-2 in the vascular effects of interleukin-1 beta in porcine coronary arteries in vivo // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 32. – P. 570-579.

36. Jamblic Z., Venneri L., Varga A. et al. Peripheral vascular

- endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 41. – P. 684-689.
37. Kaner R.J., Hajar D.P. Viral genes and atherogenesis // Molecular Genetics of Coronary Artery Disease. Cardiate Genes and Processes in Atherosclerosis / Eds. A.J. Lusis, J.I. Rotter, R.S. Sparkes Monogr. – Hum. Genet. Basel, Karger. – 1992. – Vol. 14. – P. 62-81.
38. Kuhn H., Belkner J., Wiesner R. Lipoxygenase catalyzed oxidative modification of lipoproteins and its possible involvement in atherogenesis // Abstracts of 8th Int.Confer. of Prostaglandins and related compounds. – Montreal, 1992. – P. 83.
39. Liyama K., Nagano M., Yo Y. et al. // Amer. Heart J. – 1996. – Vol. 132, Suppl. 4. – P. 779-782.
40. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // Circulation. – 1994. – Vol. 1. – P. 2056-2069.
41. Maeba R., Schimasaki H., Ueta N. Conformational changes in oxidized LDL recognized by mouse peritoneal macrophages // Lipid and Lipid Metabolism. – 1994. – Vol. 1215, № 2. – P. 79-86.
42. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 258-265.
43. Mombouli J.V. ACE inhibition, endothelial function and coronary artery lesions. Role of kinins and nitric oxide // Drugs. – 1997. – Vol. 54. – P. 12-22.
44. Muiesan M.L., Boni E., Castellano M. et al. Effects of transdermal nitroglycerin in combination with an ACE inhibitor in patients with chronic stable angina pectoris // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14, № 12. – P. 1701-1708.
45. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 1058-1063.
46. Rizzoni D., Ported E., Bettoni G. et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on structural alterations and endothelial function in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32. – P. 798-806.
47. Rubanyi G.M., Kauser K., Gruser T. Effect of cilazapril and indomethacin on endothelial dysfunction in the aortas of spontaneously hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol. 22, Suppl. 5. – P. 23-30.
48. Schmieder R.E., Schobel H.P. Is endothelial dysfunction reversible? // Amer. J. Cardiology. – 1995. – Vol. 76. – P. 117-121.
49. Schuman E.M., Medison D.V. Nitric oxide and synaptic function // Ann. Rev. Neurosci. – 1994. – Vol. 288. – P. 153-183.
50. Schwartz C.J., Valente A.J., Spaque E.A. The pathogenesis of atherosclerosis an over view // Clin. Cardiol. – 1991. – Vol. 14. – P. 1-16.
51. Stoleru L., Wijns W., van Eyll C. et al. Effect of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with DI-nebivolol and atenolol // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol. 22, Suppl. 5. – P. 183-190.
52. Tedgui A., Bernard C. Cytokines, immuno-inflammatory response and atherosclerosis // Eur. Cytokine Netw. – 1994. – Vol. 5, № 3. – P. 263-270.
53. Tiret L., Bonnardeaux A., Poirier O. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 910-913.
54. Xiang K., Zheng T., Sun D., Li J. The relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and diabetes mellitus in Chinese // Abstr. Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chin. – 1998. – Vol. 15 (1). – P. 9-12.
55. Yang X.C., Galeano N.F., Szabolcs M. et al. Oxidized low density lipoproteins alter macrophage lipid uptake apoptosis, viability and nitric oxide synthesis // J. Nutrition. – 1996. – Vol. 126, № 4. – P. 1072-1075.
56. 2003 ESH-ESC guidelines for the management of Arterial Hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.

Надійшла 19.05.2010 р.

Beta-blokera and angiotenzin-converting enzyme inhibitors usage in treatment of endothelial dysfunction

I.I. Chubuchna, Z.O. Guk-Leshnevskia

This article is about endothelial dysfunction which is one of the basic components of pathogenesis of the most prevalent cardiovascular diseases and also about its correction as one of the principal treatment tasks. We performed comparison between influence of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on treatment of endothelial dysfunction.