

# Влияние антигипертензивной терапии Ко-ренитеком на толщину комплекса интима–медиа сонных артерий (клинический пример)

О.Д.Остроумова, О.Б.Степура, А.Г.Сазонова, О.В.Жукова  
Московский государственный медико-стоматологический университет;  
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

## Резюме

Основная цель современной антигипертензивной терапии – это снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Поэтому терапия артериальной гипертензии (АГ) направлена не только на коррекцию цифр артериального давления (АД), но и на обратное развитие изменений в органах-мишенях, наличие которых повышает риск осложнений. В третьей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2008 г.) значительно расширили показания к комбинированной антигипертензивной терапии. С нее рекомендуется начинать лечение больным даже с I степенью АГ, если они имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений. Однако изучение органопротективного эффекта фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов проведено в единичных исследованиях. Согласно результатам нашего исследования, у больных АГ II–III степени лечение фиксированной комбинацией Ко-ренитек (эналаприл 20 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг) в дозе 1–2 таблетки 1 раз в сутки обеспечивает эффективное снижение АД, высокий процент достижения целевых значений АД, а также вызывает обратное развитие поражений органов-мишеней – снижает толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, что иллюстрирует данные собственного исследования. Более широкое использование данной фиксированной комбинации в реальной практике в качестве терапии 1-й линии позволит повысить эффективность лечения АГ и снизить сердечно-сосудистые осложнения и смертность.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комплекс интима–медиа, комбинированная терапия, Ко-ренитек.

## Impact of antihypertensive therapy with Co-renitec on carotid intima-media complex thickness (a clinical example)

O.D.Ostroumova, O.B.Stepura, A.G.Sazonova, O.V.Zbukova  
Moscow State University of Medicine and Dentistry;  
IMSechenov Moscow Medical Academy

## Summary

The main objective of antihypertensive therapy is to reduce a cardiovascular risk and mortality rates. Therefore, therapy for arterial hypertension (AH) is directed towards correction of blood pressure (BP) values, but also reversal of target organ changes that increase the risk of complications. The third edition of the Russian guidelines for the diagnosis and management of AH (2008) considerably expands indications for combination antihypertensive therapy. The latter should be initiated to treat patients even with grade 1 AH if they have a high or a very high risk for its complications. However, the organ-protective effect of fixed combinations of antihypertensive drugs has been investigated in individual studies. According to the results of our study, in patients with grade 2–3 AH the treatment with the fixed combination of Co-Renitec (enalapril 20 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg) in a dose of 1–2 tablets once daily ensures an effective BP lowering and a high degree of goal BP achievements and causes regression of target organ damage – reduces carotid intima-media complex thickness, which illustrates the data of the authors' study. The wider use of this fixed combination in real practice as first-line therapy can enhance the efficiency of treatment for AH and reduce the incidence of cardiovascular events and mortality rates.

**Keywords:** arterial hypertension, intima-media complex, combination therapy, Co-renitec.

## Сведения об авторе:

Остроумова Ольга Дмитриевна – доктор мед. наук, профессор ГОУ ВПО МГМСУ

Основная цель современной антигипертензивной терапии – снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Поэтому терапия артериальной гипертензии (АГ) направлена не только на коррекцию артериального давления (АД), но и на обратное развитие изменений в органах-мишенях, наличие которых повышает риск осложнений [1]. Так, увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий (ТКИМ) ассоциируется с увеличением числа инсультов и инфарктом миокарда [2].

В третьей редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2008 г.) значительно расширили показания к комбинированной антигипертензивной терапии. С нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, больным даже с I степенью АГ, если они имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [1]. При этом приоритет отдается применению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [1]. К их преимуществам над произвольными

Рис. 1. Данные СМАД больной С., 61 года (до лечения).

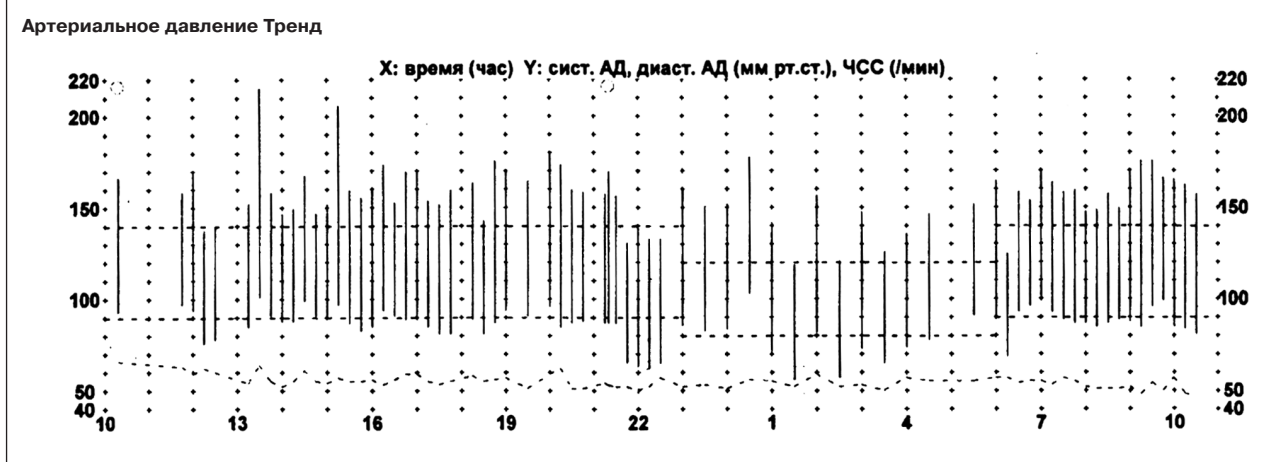
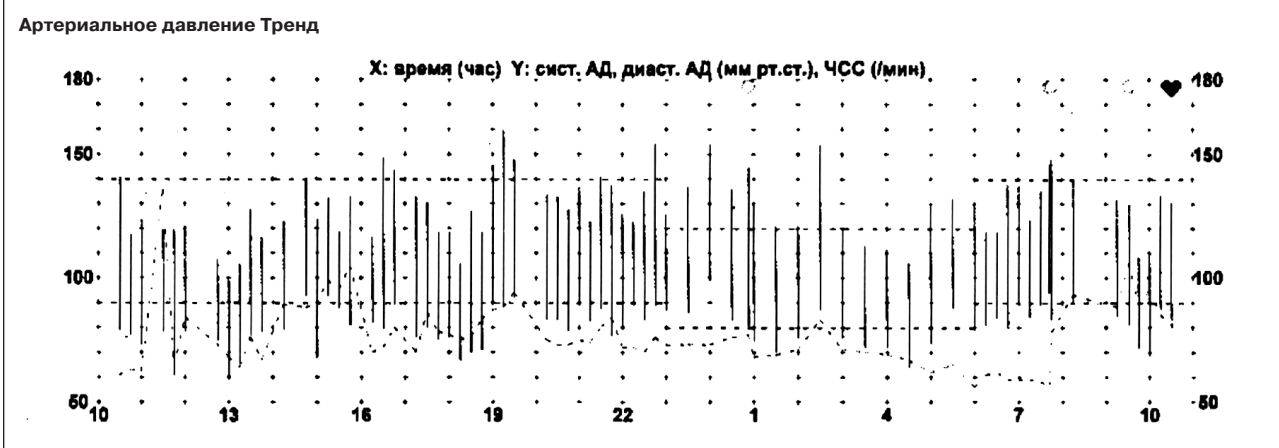


Рис. 2. Данные СМАД пациентки С., 61 года, через 4 нед лечения Ко-ренитеком в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки утром.



комбинациями относят в том числе простоту назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению, а также меньшую стоимость.

Однако изучение органопротективного эффекта фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов проведено в единичных исследованиях.

#### Клинический пример

Мы предлагаем вашему вниманию пример успешного применения фиксированной комбинации оригинального ингибитора АПФ эналаприла 20 мг и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) 12,5 мг (Ко-ренитек) у больной АГ II степени.

Пациентка С., 61 год, на момент обращения предъявляла жалобы на головную боль, утомляемость, неустойчивость настроения, плохой сон. В анамнезе: повышение АД впервые выявлено около 6 мес назад, когда появились вышеуказанные жалобы, не обследовалась, не лечилась. К врачу обратилась по настоянию родственников. Семейный анамнез не отягощен, не курит и никогда не курила, индекс массы тела (ИМТ) – 26 г/м<sup>2</sup>, окружность талии – 80 см. При осмотре выявлено среднее значение АД (2 визита, 2 измерения во время каждого визита) на левой руке – 168/92 мм рт. ст., на правой руке – 166/90 мм рт. ст. Пульс – 72 уд/мин. В остальном по органам – без особенностей.

#### Данные дополнительных методов обследования

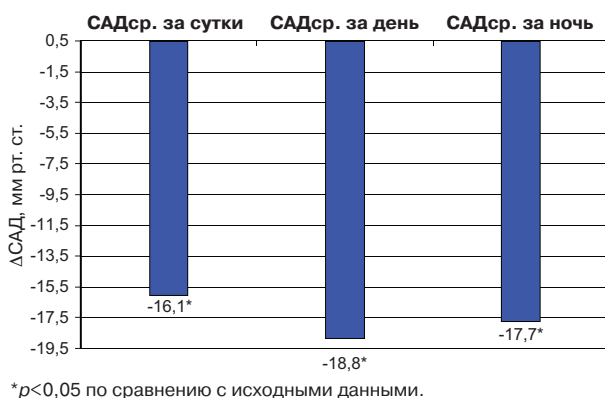
Общий анализ крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: креатинин – 88 мкмоль/л, общий холестерин – 4,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 2,4 ммоль/л. Капиллярная глюкоза (натощак) – 4,8 ммоль/л. На стандартной электрокардиограмме определяется отклонение электрической оси сердца влево, без патологических изменений. По данным эхокардиографии имеется гипертрофия миокарда

(индекс массы миокарда левого желудочка – 141 г/м<sup>2</sup> при норме для женщин менее 110 г/м<sup>2</sup>, толщина межжелудочковой перегородки – 1,3 см при норме до 1,1 см, толщина задней стенки – ТЗС – 0,9 см при норме до 1,1 см), размеры камер сердца в норме, фракция выброса 67%, нарушений локальной сократимости не выявлено, клапанный аппарат интактен. Проконсультирована окулистом – ангиопатия сосудов сетчатки. Тест на микроальбуминурию – отрицательный. Пациентке выполнено триплексное сканирование сонных артерий и обнаружено увеличение ТКМ справа до 1,3 мм, а слева – до 1,2 мм (норма – до 0,9 мм).

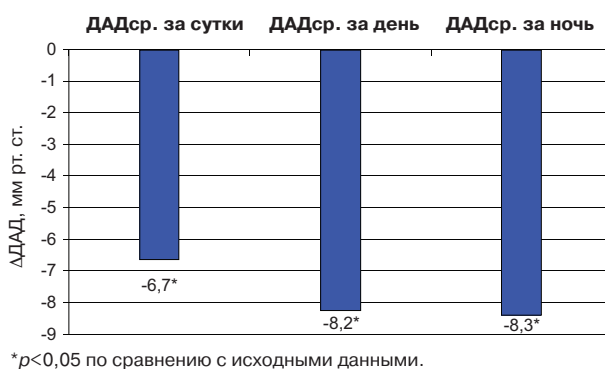
Данные исходного суточного мониторирования АД (СМАД; рис. 1): среднесуточное АД – 168/89 мм рт. ст. (норма 125–130/80 мм рт. ст.), среднедневное АД (период бодрствования) – 172/92 мм рт. ст. (норма 130–135/85 мм рт. ст.), средненочное АД (период сна) – 138/82 мм рт. ст. (норма 120/70 мм рт. ст.).

Фармакологическая коррекция АГ у данной больной должна обеспечивать надежный контроль АД – достижение целевых уровней АД, в том числе, по данным СМАД, защиту органов-мишеней (обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и поражения сонных артерий), и не оказывать отрицательного влияния на метаболический статус [1]. Как правило, этих показателей удастся достичь лишь при применении комбинированной антигипертензивной терапии, что необходимо для воздействия на разные патогенетические звенья АГ, характерные для пожилых больных (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объемзависимый механизм, дисфункция эндотелия и др.). Данная пациентка относится к группе высокого риска, поэтому ей показано сразу назначение комбинированной антигипертензивной терапии, лучше – фиксированная комбинация [1].

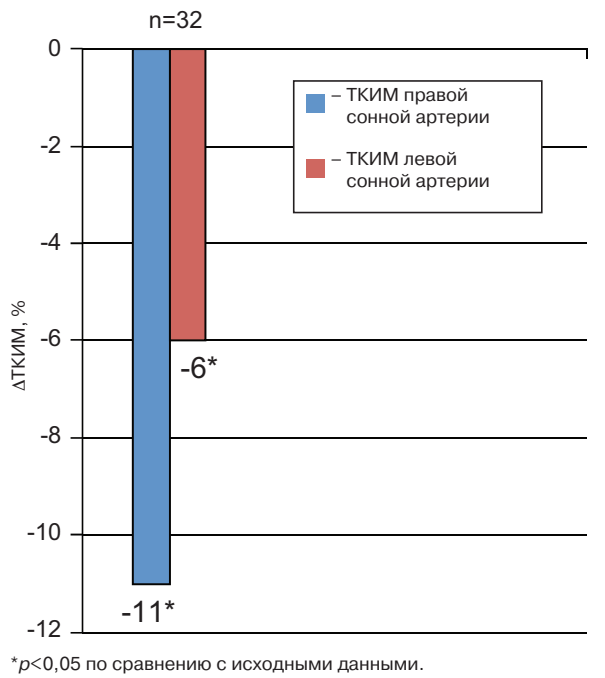
**Рис. 3. Динамика САД по данным СМАД на фоне терапии Ко-ренитеком (1–2 таблетки 1 раз в сутки утром) у больных АГ II–III степени.**



**Рис. 4. Динамика ДАД по данным СМАД на фоне терапии Ко-ренитеком (1–2 таблетки 1 раз в сутки утром) у больных АГ II–III степени.**



**Рис. 5. Динамика ТКИМ обеих сонных артерий на фоне 48 нед антигипертензивной терапии Ко-ренитеком (1 2 таблетки 1 раз в сутки утром) у больных АГ II III степени.**



Данной пациентке нами назначен фиксированный комбинированный антигипертензивный препарат Ко-ренитек (оригинальные эналаприл 20 мг/ГХТ 12,5 мг) 1 таблетка 1 раз в сутки утром. Приняты во внимание высокая антигипертензивная эффективность [3, 4], метаболическая

нейтральность, отличная переносимость и потенциальный органопротективный эффект Ко-ренитека.

Уже через 4 нед при рутинном измерении достигнуто АД 130/80 мм рт. ст. на обеих руках, побочных эффектов не отмечено, головная боль, головокружения не беспокоили. Данные повторного СМАД (рис. 2): среднесуточное АД – 128/78 мм рт. ст., среднедневное АД (период бодрствования) – 132/81 мм рт. ст., средненочное АД (период сна) – 119/70 мм рт. ст.

Рекомендован дальнейший прием Ко-ренитека в прежней дозе.

Через 48 нед лечения сохранялся достигнутый уровень АД по рутинному измерению (130/80 мм рт. ст. на обеих руках), жалоб не было, побочных эффектов не зарегистрировано. В биохимическом анализе крови: креатинин 87 мкмоль/л, общий холестерин – 4,5 ммоль/л, холестерин ЛПНП – 2,3 ммоль/л. Капиллярная глюкоза (натощак) – 4,7 ммоль/л, что свидетельствует о метаболической нейтральности Ко-ренитека. Пациентке выполнено триплексное сканирование сонных артерий в динамике и обнаружено уменьшение ТКИМ справа (с 1,3 до 1,2 мм) и слева (с 1,2 до 1,1 мм) при норме до 0,9 мм.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует высокую антигипертензивную эффективность Ко-ренитека, стойкое 24-часовое действие препарата при однократном приеме, отсутствие эффекта «ускользания» гипотензивного эффекта на протяжении 48 нед лечения, отличную переносимость препарата и его органопротективный эффект (уменьшение ТКИМ обеих сонных артерий).

#### Влияние антигипертензивной терапии на ТКИМ

Одним из первых рандомизированных клинических исследований, в котором показано положительное влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (фозиноприла) на ТКИМ сонных артерий у больных АГ, сахарным диабетом типа 2 и бессимптомным атеросклерозом, стала работа I.Migdalis и соавт. [5]. Позднее в исследовании SECURE [6] выявлено положительное влияние на ТКИМ терапии рамиприлом, хотя в исследовании PART-2 [7] достоверного замедления увеличения ТКИМ при терапии рамиприлом в разных дозах по сравнению с плацебо не обнаружено. Однако следует отметить, что в этом исследовании оценивали признаки атеросклероза только в стенках общих сонных артерий [7], а в SECURE проводился анализ 12 по сегментам сонной артерии [6]. Возможности ИАПФ замедлять развитие атеросклеротического поражения сонных артерий в общей популяции пациентов с АГ убедительно доказаны в крупном исследовании RHYLLIS [8].

В исследовании SCAT не выявлено антиатеросклеротического действия ИАПФ, и в качестве возможных были предложены такие объяснения, как выбор препарата и его доза, а также ангиографический метод оценки прогрессирования коронарного атеросклероза (менее чувствительный метод, чем ультразвуковое исследование сонных артерий) [9].

В литературе есть данные о положительном влиянии на ТКИМ терапии эналаприлом. В исследовании CELIMENE на фоне 9 мес терапии целипрололом или эналаприлом в обеих группах одинаково достоверно снизился показатель ТКИМ [10]. По данным N.Hosomi и соавт., на фоне 24 мес терапии у 98 пациентов с инсулинонезависимым сахарным диабетом эналаприл по сравнению с плацебо замедляет увеличение ТКИМ [11].

Учитывая, что установлена тесная связь формирования и прогрессирования процессов ремоделирования в сосудистом русле с дисфункцией эндотелия, можно предположить, что механизм влияния препаратов этого класса на ТКИМ сонных артерий реализуется через коррекцию дисфункции эндотелия. В то же время имеются многочисленные клинические и экспериментальные данные о том, что ИАПФ улучшают эндотелиальную функцию и тормозят процессы атерогенеза [12–17]. Один из реальных путей воздействия ИАПФ на дисфункцию эндотелия и, как след-

ствие, ТКИМ осуществляется через блокирование тканевой (эндотелиальной) АПФ, что приводит к уменьшению синтеза ангиотензина II и торможению процессов роста и пролиферации клеток эндотелия, опосредованных через рецепторы  $AT_1$ . Терапия ИАПФ оказывает мощное ингибирующее воздействие на рост и миграцию гладкомышечных клеток [12, 13]. Кроме того, блокирование АПФ, расположенной на поверхности эндотелиальных клеток приводит к замедлению деградации брадикинина и улучшению функционирования  $B_2$  брадикининовых рецепторов [14, 15]. Вазодилатирующий эффект последнего связан с высвобождением простаглицина, оксида азота и специфического эндотелиального фактора [16]. Помимо того, ИАПФ воздействуют на эндотелиальные клетки за счет регулирующего влияния на сосудистый фибринолитический баланс. В частности, они снижают уровень ингибитора активации плазминогена-1, что ведет к усилению эндогенного фибринолиза [17]. ИАПФ подавляют также агрегацию тромбоцитов и экспрессию адгезивных молекул как для моноцитов, так и для нейтрофилов [17]. Наконец, ИАПФ ослабляют окислительный стресс, обусловленный стимулируемой АПФ продукцией супероксидных радикалов [17]. Существуют доказательства того, что уровень АПФ повышается при атеросклерозе, ангиотензин II может принимать участие в прогрессировании этого заболевания путем усиления окислительного стресса и местных воспалительных реакций [18, 19].

Прямое антиатерогенное действие ИАПФ продемонстрировано на нескольких экспериментальных моделях атеросклероза. Так, у нормотензивных кроликов с наследственной гиперлипидемией ИАПФ (каптоприл) снижал общую площадь атеросклеротических повреждений интимы и повышал в бляшках содержание клеточных элементов и холестерина [20]. Сходные результаты были получены у обезьян в экспериментальной модели атеросклероза, вызываемого гиперхолестериновой диетой, у которых каптоприл вызывал зависимость от дозы снижение выраженности коронарного атеросклероза [21]. Антиатерогенное действие периндоприла продемонстрировано у мини-свиней, получавших корм с высоким содержанием жиров [22]. Еще один ИАПФ, цилазаприл, предупреждал пролиферацию мышечного слоя и интимы в сонных артериях нормотензивных крыс, сохраняя их адекватную проходимость, после механического повреждения эндотелия [23].

В литературе имеются малочисленные и противоречивые данные о влиянии ГХТ на ТКИМ сонных артерий. Так, в исследовании RHYLLIS, продолжавшемся 2,6 года, сравнивали антиатеросклеротический эффект ГХТ, фозиноприла и правастатина [8]. Только на фоне терапии ГХТ ТКИМ в области бифуркации статистически значимо увеличивалась на  $0,010 \pm 0,004$  мм в год [8]. N.Hoogerbrugge и соавт. показали положительное влияние ГХТ на ТКИМ [24]. В исследовании участвовали 80 мужчин с АГ, атеросклерозом периферических артерий, повышенным уровнем холестерина в крови. На протяжении 36 мес 41 пациент получал доксазозин, 39 – ГХТ. Через 36 мес в обеих группах достоверно снизилась ТКИМ [24]. F.Fonseca и соавт. в эксперименте на кроликах с целью выявления антиатеросклеротического эффекта терапии квинаприлом и ГХТ, напротив, не выявили влияния ГХТ на ТКИМ [25].

В настоящее время механизмы влияния диуретиков на ТКИМ не ясны. Можно предположить, что влияние диуретиков на ТКИМ может реализоваться через коррекцию дисфункции эндотелия. Имеются сообщения о благоприятном воздействии на функцию эндотелия терапии диуретиками. У крыс с АГ, спровоцированной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия (DOCA-salt), лечение дигидрохлоротиазидом приводило к достоверному повышению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в стенке аорты и в миокарде левого желудочка по сравнению с животными, не получавшими ГХТ [26]. Другой тиазидоподобный диуретик индапамид оказывает также прямое вазодилатирующее действие, обладает антиокси-

дантными свойствами, повышает биодоступность NO и уменьшает его разрушение [26]. У крыс со спонтанной гипертензией назначение индапамида в дозе 3 мг/кг/сут приводило к достоверному увеличению содержания простаглицлинов и снижению концентрации эндотелина-1 в плазме по сравнению с крысами со спонтанной гипертензией, не получавшими терапии [27].

Механизмы возможного влияния диуретиков на ТКИМ сонных артерий требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, положительное влияние препарата Ко-ренитек на ТКИМ сонных артерий может быть реализовано главным образом через оригинальный эналаприл, входящий в его состав.

Исследований, в которых бы оценивалось непосредственно влияние Ко-ренитека на ТКИМ сонных артерий, в доступной литературе не найдено.

### Результаты собственных наблюдений

Нами обследованы 44 больных АГ II–III степени, средний возраст  $59,2 \pm 7,7$  года, из них с АГ II степени 19 (43,2%) человек и III степени – 25 (56,8%) человек, 23 (52,3%) женщины и 21 (47,7%) мужчина. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе инсульта, транзиторных ишемических атак, инфаркта миокарда; прогрессированием АГ в течение последнего месяца; нестабильной стенокардией или стенокардией напряжения I–IV функционального класса; сердечной недостаточностью I–IV класса по NYHA; нарушением ритма и проводимости сердца; сахарным диабетом; клинически значимыми заболеваниями дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическими заболеваниями, тяжелыми эндокринными нарушениями; ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$ ; курящих; повышением выше нормы значениями холестерина ЛПНП.

Пациентам проводили общее клиническое обследование, измерение АД по методу Короткова, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий (сканер ESAOTE, Италия, фазированным датчиком 7,5/10,0 МГц) с определением ТКИМ (исходно и через 48 нед терапии) [28].

После обследования пациенты получили препарат Ко-ренитек (1 таблетку 1 раз в сутки утром). Эффективность терапии оценивали путем измерения АД по методу Короткова через 4 нед после начала лечения. В случае недостижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) дозу препарата увеличивали до 2 таблеток 1 раз в сутки утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата оценивали на 8-й неделе лечения: в случае недостижения целевого АД пациент из исследования исключался.

Таким образом, группа пациентов, у которых было достигнуто целевое АД по рутинному измерению и которые получали препарат Ко-ренитек на протяжении 48 нед, составила 37 (88,1%) человек из 42 больных (2 пациента выбыли из исследования по причине развития сухого кашля). При этом 1 таблетку Ко-ренитека получали 30 (81,1%) из 37 пациентов [15 (50%) человек с АГ II степени и 15 (50%) – с АГ III степени] и у 7 (18,9%) из 37 пациентов для достижения целевых цифр АД потребовалось увеличить дозу до 2 таблеток в день [3 (42,9%) пациента с АГ II степени и 4 (57,1%) – с АГ III степени]. В дальнейшем в исследовании участвовали только те пациенты, у которых было достигнуто целевое АД по данным офисного измерения (37 человек).

На фоне антигипертензивной терапии Ко-ренитеком в течение 48 нед отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей офисного измерения АД, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД). Так, САД снизилось на  $23,2 \pm 2,33$  мм рт. ст., а ДАД – на  $11,5 \pm 2,45$  мм рт. ст. Как уже было указано выше, целевое АД, по данным рутинного измерения, было достигнуто у 37 (в 88,1% случаев) из 42 первоначально обследованных пациентов (рис. 3, 4).

Исходно в группе из 37 больных утолщение ТКИМ сонных артерий выявлено у 32 (86,5%) пациентов: у 8 (25%) мужчин и 24 (75%) женщин, у 16 (50%) больных АГ II степени и 16 (50%) – АГ III степени, у 16 (50%) пациентов моложе 60 лет и 16 (50,0%) больных 60 лет и старше.

У пациентов, находящихся на терапии Ко-ренитеком, через 48 нед терапии достоверно уменьшилась ТКИМ обеих сонных артерий (рис. 5).

Таким образом, у больных АГ II–III степени лечение фиксированной комбинацией Ко-ренитек (оригинальный эналаприл 20 мг и ГХТ 12,5 мг) в дозе 1–2 таблетки 1 раз в сутки обеспечивает эффективное снижение АД, высокий процент достижения целевых значений АД, а также вызывает обратное развитие поражений органов-мишеней – снижает ТКИМ сонных артерий, что иллюстрирует приведенный клинический пример и данные собственного исследования. Широкое использование Ко-ренитека в реальной практике в качестве терапии 1-й линии позволит повысить эффективность лечения АГ и снизить число сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

#### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Прил. 2. Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 7 (6): 11–32.
2. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
3. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. КЛИП-АККОРД: фокус на полнодозовую комбинацию. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2006; 5 (2): 68–72.
4. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АКОРД). *Системные гипертензии* 2007; 1: 18–26.
5. Migdalis IN, Gerolimou B, Kozanidou G et al. Effect of fosinopril sodium on early carotid atherosclerosis in diabetic patients with hypertension. *J Med* 1997; 28: 371–80.
6. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. for the SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–25.
7. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 438–43.
8. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
9. Teo KK, Burton JR, Buller CE et al. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102: 1748–54.
10. Boutouyrie P, Bussy C, Tropeano AI et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during antihypertensive treatment. CELIMENE study. *The Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy stud. Arch Mal Coeur Vais* 2000; 93 (8): 911–5.
11. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32 (7): 1539–45.
12. Dzau VJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl. J): J2–6.
13. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–69.
14. Ferrari R, Bachetti T, Guardigli G et al. Bradykinin and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000; 2 (suppl. H): H14–9.
15. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illiano SC et al. Endothelium-dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl. 5): S10–6.
16. Hornig B, Kobler C, Drexler H. Role bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–8.
17. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965–71.
18. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141–8.
19. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- $\kappa$ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532–41.
20. Cbobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327–31.
21. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (suppl. 5): 65–72.
22. Rolland PH, Charpiot P, Friggi A et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on hemodynamics, arterial structure and wall rheology in the hindquarters of atherosclerotic minipigs. *Am J Cardiol* 1993; 71 (suppl. 17): 22E–7E.
23. Powell JS, Clozel JP, Muller RKM et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186–8.
24. Hoogerbrugge N, de Groot E, de Heide LH et al. Doxazosin and hydrochlorothiazide equally affect arterial wall thickness in hypertensive males with hypercholesterolaemia (the DAPHNE study). *Doxazosin Atherosclerosis Progression Study in Hypertensives in the Netherlands. Neth J Med* 2002; 60 (9): 354–61.
25. Fonseca FA, Ibara SS, Izar MC et al. Hydrochlorothiazide abolishes the anti-atherosclerotic effect of quinapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30 (10): 779–85.
26. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (1): 11–5.
27. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacocinet* 1999; 37 (Suppl): 17–2.
28. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.

\*