

Modyfikacja czynności śródbłonna — nowa metoda leczenia nadciśnienia tętniczego

Modification of Endothelial Function — New Method of Antihypertensive Treatment

Summary

Much attention has been paid recently to the influence of antihypertensive treatment on the endothelial structure and function. Many experiments and clinical data revealed the dysfunction of vascular endothelium in arterial hypertension, which may play an important role in the development of cardiovascular complications, especially of atherosclerotic origin. Recent studies showed the beneficial effect of antihypertensive drugs, particularly ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists which may be an important factor in the treatment of arterial hypertension. This article summarizes recent views on the role of the dysfunction of vascular endothelium in the development of hypertension and the possibilities of its correction as well as its clinical implications.

key words: endothelium, arterial hypertension, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 3, pages 195–199.

Obecnie powszechnie akceptuje się pogląd, że leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga nie tylko skutecznego obniżenia ciśnienia krwi, ale również korekcji zaburzonych wskaźników metabolicznych oraz przywrócenia prawidłowej funkcji struktury serca i naczyń, a zwłaszcza śródbłonna naczyniowego. Wiadomo, że nadciśnienie tętnicze często współistnieje z zaburzeniami metabolicznymi, zwłaszcza dotyczącymi gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Ostatnio podkreśla się także rolę homocysteiny jako czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też współczesna metoda leczenia nadciśnienia tętniczego wymaga całościowej oceny

czynników zagrożenia rozwojem zmian w układzie sercowo-naczyniowym, co w znacznym stopniu decyduje o wyborze sposobu leczenia.

W niniejszym artykule chcemy skoncentrować się na wybranych zagadnieniach związanych z dysfunkcją śródbłonna w przebiegu nadciśnienia tętniczego i możliwościami jej korekcji. Śródbłonek naczyniowy stanowi najbardziej rozległy układ endokrynnny, wykazujący szczególnie dużą aktywność biologiczną, zabezpieczający integralność ściany naczyniowej i jej prawidłowe funkcjonowanie. Trzeba pamiętać, że nie tylko nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem upośledzającym funkcję śródbłonna. Działanie takie wywierają także dyslipidemia, cukrzyca, hiperhomocysteinemia, palenie tytoniu, hiperurykemia. Również procesy związane ze starzeniem się ustroju mają niekorzystny wpływ na funkcję śródbłonna. Ważny jest fakt, że uszkodzenie śródbłonna zapoczątkowuje rozwój miażdżycy, będącej najpoważniejszym powikłaniem nadciśnienia tętniczego.

W ostatnim 20-leciu dokonał się niezwykle dynamiczny postęp w zakresie wiedzy o fizjologicznej roli śródbłonna i jego znaczeniu w patogenezie różnych stanów chorobowych. Biologia ściany naczyniowej jest obecnie jednym z wiodących kierunków badawczych współczesnej kardiologii [1–7]. Szczególnie wyróżnić należy trzy odkrycia, które można uznać za przełomowe w omawianej dziedzinie. Pierwsze z nich to zidentyfikowanie w 1976 roku prostacykliny przez zespół badaczy, do którego należał także wybitny polski farmakolog profesor Ryszard Gryglewski [8]. Kilka lat później Furchgott i Zawadzki dokonali odkrycia innej substancji wazodylatacyjnej wytwarzanej przez śródbłonek, którą potem zidentyfikowano jako tlenek azotu [9]. W 1988 roku Yanagisawa i wsp. wyodrębnili endotelinę, substancję wydzielaną przez komórki śródbłonna, wywierającą silne działanie zwężające naczynia [10]. Dalsze badania wykazały, że tlenek azotu powstaje z l-argininy pod wpływem enzymu syntazy NO, a swoje działanie fizjologiczne wywiera

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz
ul. Prezydencka 3, 02–072 Warszawa

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428–5851

poprzez zwiększenie stężenia cyklicznego GMP w komórce efektorowej. Substancja ta charakteryzuje się zarówno działaniem naczyniorozszerzającym, jak i antyproliferacyjnym w stosunku do komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, wpływa hamująco na ich migrację i działa antyagregacyjnie [11].

Liczne badania wskazują, że funkcja rozkurczowa śródbłonna jest upośledzona w różnych modelach nadciśnienia doświadczalnego. Stwierdzono także upośledzenie funkcji rozkurczowej u chorych na nadciśnienie tętnicze po podaniu acetylocholin [12–14]. Obserwuje się również zwiększoną odpowiedź wazokonstrykcyjną na podanie związku hamującego syntezę tlenu azotu — L-NMMA, co świadczy o zmniejszonej funkcji rozkurczowej śródbłonna. Warto również wspomnieć o badaniach, które wykazały zmniejszone stężenie tlenu azotu oraz jego wytwarzanie we krwi u chorych z nadciśnieniem pierwotnym [15, 16]. Właściwa interpretacja tego zjawiska wymaga nie tylko uwzględnienia trudności metodycznych oznaczenia tlenu azotu, ale należy również wziąć pod uwagę fakt, że związek ten jest wytwarzany nie tylko w śródbłonie, ale także w leukocytach, płytkach krwi, kardiomiocytach i na zakończeniach nerwowych.

Inna substancja wazoaktywna wytwarzana przez śródbłonek — endotelina — poza właściwościami wazokonstrykcyjnymi wywiera silne działanie mitogenne oraz proagregacyjne. Endotelina wytwarzana jest z pre-pro-endoteliny, a w dalszych etapach biosyntezy z dużej endoteliny pod wpływem enzymu przekształcającego. Wywiera ona swoje działanie fizjologiczne poprzez wpływ na dwa typy receptorów — ETA i ETB. Wykazano, że w nadciśnieniu doświadczalnym stężenie endoteliny jest podwyższone; dotyczy to zwłaszcza ciężkiego i złośliwego nadciśnienia tętniczego [17]. Zwraca uwagę fakt, że podanie antagonistów ET powoduje normalizację struktury ściany naczynia w niektórych postaciach nadciśnienia doświadczalnego. Antagoniści ET wywierają również wyraźny efekt hipotensyjny u szczurów Dahla i w nadciśnieniu doświadczalnym, wywołanym podawaniem DOCA i soli. Bardzo interesujące są badania Schiffri- na i wsp., którzy wykazali zwiększoną ekspresję endoteliny w ścianie tętniczek u chorych z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym [18]. Stwierdzono też, że endotelina sprzyja rozwojowi zmian miażdżycowych, co prawdopodobnie wiąże się z jej działaniem mitogennym. Zwiększenie stężenia tego peptydu stwierdzono także u chorych z uogólnioną miażdżycą, przy czym zjawisko to wykazywało zależność od rozległości i nasilenia procesu chorobowego.

Dotychczasowe badania nie dostarczyły jednoznacznych wyników dotyczących zachowania się en-

doteliny we krwi u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. Niektórzy autorzy stwierdzili jej zwiększone stężenie, inni natomiast nie potwierdzili tych wniosków. Trzeba zaznaczyć, że oznaczanie endoteliny we krwi może nie odzwierciedlać jej rzeczywistego wytwarzania przez śródbłonek, gdyż jej większa część jest wydzielana do wnętrza ściany naczynia, gdzie działa autokrynnie i parakrynnie. Nasuwa się pytanie, jakie są możliwości oceny funkcji śródbłonna w warunkach klinicznych. Wprowadzone w ostatnich latach metody ultrasonograficzne o dużej czułości pozwalają ocenić reakcję ściany naczynia na podanie różnych substancji wazoaktywnych [19, 20]. Należy do nich przede wszystkim acetylocholina, która przy prawidłowej funkcji śródbłonna powoduje rozkurcz ściany naczynia, a w wypadku uszkodzenia śródbłonna — jej skurcz. Badania takie dotyczyły głównie tętnic wieńcowych oraz tętnic obwodowych, takich jak tętnica przedramienia. Inną możliwość oceny funkcji śródbłonna stwarza określanie czynnika von Willebranda oraz niektórych cząsteczek adhezyjnych, mogących odzwierciedlać stopień aktywności śródbłonna. Warto dodać, że według ostatnich doniesień stężenie glikoproteiny E-selektywnej jest podwyższone u chorych z nadciśnieniem tętniczym [21]. Istnieje pogląd, że jej stężenie może być wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna.

Jak już wspomniano, możliwość określania stężenia tlenu azotu i endoteliny we krwi jest ograniczona. Większe nadzieje można wiązać z zastosowaniem antagonistów endoteliny oraz inhibitorów syntazy NO. Obecnie trudno jest ocenić przydatność oznaczania adrenomedulliny — niedawno odkrytej substancji wydzielanej przez śródbłonek. Dotyczy to również przydatności oznaczania poziomu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA — *tissue plasminogen activator*) we krwi. Interesującą możliwością stwarza oznaczanie we krwi endogennego inhibitora syntazy tlenu azotu — niesymetrycznej dimetylar- gininy (ADMA) [22]. Dotychczas nie ma jednak jednoznacznych danych świadczących o tym, że źródłem tej substancji jest śródbłonek. Inną interesującą metodą badania ściany naczyniowej (nieograniczonej do śródbłonna) jest ocena ultrasonograficzna grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych. Obecnie uważa się, że badanie to może stanowić zastępczy punkt końcowy przy ocenie działania różnych leków hipotensyjnych.

Należy dodać, że obecnie prowadzi się wiele programów badawczych z wykorzystaniem tej metody oceny; wymienić tu trzeba badania VHAS (*Verapamil in Hypertension Atherosclerosis Study*), SECURE (*Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E*), PROTECT

(*Perindopril Regression Of vascular Thickening European Community Trial*), PHYLLIS (*Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study*) i ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*), które obejmują łącznie około 7,5 tys. chorych. W programach tych oceniany jest wpływ na ścianę naczyniową takich leków, jak: werapamil, ramipryl, peryndopryl, fozynopryl i lacydypina. Do metod, jakie znalazły zastosowanie w badaniach klinicznych, należy także ocena zmian średnicy tętnicy w odpowiedzi na zwiększenie przepływu przez nią krwi. W warunkach fizjologicznych zwiększa się wytwarzanie przez śródbłonek tlenku azotu i dochodzi do rozszerzenia tętnicy (*flow-mediated dilatation*). W sytuacji zaburzonej funkcji śródbłonka czynność rozkurczowa tętnicy w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi jest upośledzona. Badanie to opiera się na pomiarze ultrasonograficznym średnicy tętnicy ramieniowej podczas zwalniania i ucisku założonego na nią mankieta. Trzeba wreszcie wspomnieć o metodzie oceniającej szybkość fali tętna, która zwiększa się w wypadku stwardnienia ściany tętnicy.

Dysfunkcja śródbłonka występująca u chorych na nadciśnienie tętnicze wyznacza w dużym stopniu metodę leczenia hipotensyjnego. Istotnym elementem tej terapii jest leczenie niefarmakologiczne (zmiana trybu życia), mające potencjalne znaczenie dla poprawy zaburzonej czynności komórek śródbłonka. Wśród metod niefarmakologicznych szczególną rolę odgrywają: rodzaj diety, odpowiednia aktywność fizyczna i zaniechanie palenia tytoniu. Wiele danych wskazuje, że hipercholesterolemia prowadzi do uszkodzenia funkcji śródbłonka, zatem ograniczenie tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, stanowi podstawowy element zaleceń dietetycznych. Trzeba pamiętać, że utlenione cząsteczki lipoprotein cholesterolu frakcji LDL zwiększają produkcję wolnych rodników wywierających szkodliwy wpływ na ścianę naczynia. Interesujące są badania doświadczalne, w których udowodniono, że zwiększona podaż potasu u szczurów Dahla wywiera korzystny wpływ na funkcję śródbłonka [23]. Warto powołać się na zakończone niedawno badanie DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), które wykazało korzystny wpływ diety bogatej w jarzyny i owoce oraz inne produkty niskotłuszczowe na ciśnienie tętnicze krwi [24].

Wiele danych wskazuje także na korzystne znaczenie aktywności fizycznej. Na szczególną uwagę zasługują opublikowane ostatnio badania, które u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca wykazały wyraźne zmniejszenie wazokonstrykcji naczyń wieńcowych pod wpływem acetylocholiny. Obserwacje ukazały w nowym aspekcie mechanizm korzystnego wpływu

aktywności fizycznej na układ sercowo-naczyniowy poprzez poprawę funkcji śródbłonka [25]. Trzeba również dodać, że regularna aktywność fizyczna wpływa korzystnie na gospodarkę lipidową, zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL.

Jak już wspomniano, innym czynnikiem zaburzającym funkcję śródbłonka jest palenie tytoniu. O dużym znaczeniu tego czynnika świadczy fakt, że w niektórych zaleceniach dotyczących postępowania niefarmakologicznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest on wymieniany na pierwszym miejscu.

Dobrze udokumentowany w licznych wielośrodkowych badaniach (obejmujących duże populacje chorych na nadciśnienie tętnicze) jest wpływ leczenia hipotensyjnego na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wykazano niezbicie, że skuteczne obniżenie ciśnienia krwi wpływa korzystnie na przebudowę serca i ściany naczyniowej. Niestety, wiedza o wpływie terapii hipotensyjnej na czynność śródbłonka jest jeszcze niepełna. Wiadomo, że leki hipotensyjne wykazują zróżnicowane działanie na przemianę lipidową i węglowodanową, co ma ważne znaczenie dla indywidualizacji leczenia. Szczególnie dużo uwagi poświęcono ostatnio lekom z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, ponieważ poprzez zahamowanie aktywności enzymu przekształcającego zmniejszając one wytwarzanie angiotensyny II, która poza działaniem wazokonstrykcyjnym charakteryzuje się właściwościami mitogennymi i prozakrzepowymi oraz zwiększa stres oksydacyjny (wpływa więc na różne ogniwa patogenezы miażdżycy). Zahamowanie enzymu konwertazy angiotensyny, identycznego z kininazą II, zwiększa także wytwarzanie bradykininy i tlenku azotu. Wielokrotnie cytowane badanie TREND (*Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*) wykazało, że 6-miesięczne podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny (chinaprylu) poprawia funkcję śródbłonka w obrębie naczyń wieńcowych [26]. Podawanie przez 12 miesięcy innego inhibitora konwertazy angiotensyny — lizynoprylu — nasilało naczyniorozszerzające działanie acetylocholiny i bradykininy, jak również nitroprusydku sodu, co może świadczyć o jego korzystnym wpływie na strukturę ściany naczyniowej [27]. Interesujące są również badania, które wykazały korzystny wpływ chinaprylu oraz lozartanu na dysfunkcję śródbłonka wywołaną hiperlipemią pokarmową, przy czym wpływ inhibitora konwertazy angiotensyny (chinaprylu) był silniejszy niż wpływ antagonisty receptora angiotensyny II (lozartanu) [28]. Warto dodać, że podawanie innego inhibitora konwertazy (enalaprylu) przez kilka tygodni wpływało korzystnie na funkcję śródbłonka naczyń przedramienia u chorych na cukrzycę

typu 2 [29]. Badania te są szczególnie interesujące, jeżeli weźmie się pod uwagę fakt częstego współistnienia cukrzycy z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ samej cukrzycy na ścianę naczynia.

Jeżeli chodzi o inne leki, to wykazano korzystny wpływ antagonistów wapnia zarówno w obrębie naczyń wieńcowych, jak i tętnic przedramienia. Istnieją również doniesienia o korzystnym wpływie na funkcję rozkurczową ściany naczynia newibololu — leku blokującego receptory β -adrenergiczne.

Ostatnie lata ukazały w nowym aspekcie mechanizm działania statyn, wykraczający poza ich wpływ na zaburzenia gospodarki lipidowej. Jak wiadomo, ta grupa leków obniża znacząco chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obecnie wiadomo, że jednym z ważniejszych kierunków działania statyn jest aktywacja syntezy tlenu azotu w śródbłonku naczyń, niezależnie od ich działania hipolipemizującego [30]. Prawdopodobnie świadczy to o bezpośrednim wpływie tych leków na śródbłonek naczyniowy, dlatego potencjalnie ważne znaczenie może mieć stosowanie ich u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Znalazło to wyraz w ogłoszonych niedawno oficjalnych zaleceniach Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [31]. Na podstawie przytoczonych wyżej faktów nasuwają się dwie refleksje dotyczące potencjalnego znaczenia normalizacji funkcji śródbłonka w całości leczeniu chorego na nadciśnienie tętnicze. Po pierwsze, istotne znaczenie może mieć wczesne wykrycie zaburzonej czynności komórek śródbłonka, wyprzedzające rozwój zmian miażdżycowych. Z dużą nadzieją należy oczekiwać wprowadzenia do praktyki klinicznej łatwo dostępnych wskaźników struktury i funkcji ściany naczyniowej, a zwłaszcza jej śródbłonka. Po drugie, może to mieć niebagatelny wpływ na leczenie hipotensyjne jako czynnik zapobiegający miażdżycy, która stanowi najpoważniejsze powikłanie nadciśnienia tętniczego.

Na zakończenie trzeba podkreślić, że niezwykle dynamiczny rozwój biologii molekularnej stwarza perspektywy bliższego poznania mechanizmów genetycznych leżących u podłoża dysfunkcji śródbłonka.

Streszczenie

Wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego na strukturę i czynność śródbłonka naczyń jest obecnie przedmiotem dużego zainteresowania. Wiele danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje na upośledzoną funkcję śródbłonka w nadciśnieniu tętniczym,

co może mieć znaczenie dla rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza na tle miażdżycy. Ostatnie badania wskazują, że niektóre leki hipotensyjne, a przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptorów dla angiotensyny II, korzystnie modyfikują zaburzoną funkcję śródbłonka, a to może być ważnym elementem leczenia nadciśnienia tętniczego. W artykule omówiono aktualne poglądy na znaczenie dysfunkcji śródbłonka w rozwoju nadciśnienia tętniczego i możliwości jej korekcji oraz związane z tym skutki kliniczne.

słowa kluczowe: śródbłonek, nadciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 3, strony 195–199.

Piśmiennictwo

1. Dzau V.J., Gibbons G.H., Morishita R., Pratt R.E.: New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994, 23, 1132–1140.
2. Ferro C.J., Webb D.J.: Endothelial dysfunction in hypertension. *Drugs* 1997, 53 (supl.), 30–41.
3. Gryglewski R.J., Palmer R.M., Moncada S.: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986, 320, 454–456.
4. Gryglewski R.J., Botting R.M., Vane J.R.: Mediators produced by the endothelial cells. *Hypertension* 1988, 12, 530–548.
5. John S., Schmieder E.: Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J. Hypertens.* 2000, 18, 363–374.
6. Luscher T.F.: The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J. Hypertens.* 1994, 12 (supl. 10), S105–S116.
7. Rubanyi G.M., Polokoff M.A.: Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 325–415.
8. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Vane R.J.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976, 263, 663–665.
9. Furchgott R.F., Zawadzki J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288, 373–376.
10. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y. i wsp.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* 1988, 332, 411–415.
11. Vallance P., Moncada S.: Nitric oxide and hypertension: physiology and pathophysiology. W: Webb D., Vallance P. red. *Endothelial function in hypertension*. Springer Verlag, Berlin 1997.
12. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R., Luscher T.F.: Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990, 81, 1762–1767.
13. Panza J.A., Quyyumi A.A., Callahan T.S., Epstein S.: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 22–27.
14. Taddei S., Virdis A., Mattei P., Salvetti A.: Enhanced expression of endothelin-1 gene in endothelium of resistance arteries in severe human essential hypertension. *Hypertension* 1993, 21, 921–933.

15. Forte P, Copland M., Smith L., Milne E., Sutherland J, Benjamin N.: Basal nitric oxide synthesis is reduced in essential hypertension. *Lancet* 1997, 349, 837–842.
16. Node K, Kitakaze M., Yoshikawa H., Kosaka H., Hori M.: Reduced plasma concentration of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997, 30, 405–408.
17. Schiffrin E.L., Lariviere R.L., Li J.S.: Deoxycorticosterone acetate plus salt induce overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995, 25, 769–773.
18. Schiffrin E.L., Deng K.Y., Sventek P, Day R.: Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997, 15, 57–63.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D. i wsp.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992, 340, 1111–1115.
20. Iiyama K., Nagano M., Yo Y., Nagano N., Kamide K., Higaki J. i wsp.: Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am. Heart J.* 1996, 132, 779–782.
21. Onozaki A., Sanada H., Midorikawa S., Imamura N., Hashimoto S., Watanabe T.: E-selection level may be a useful clinical marker for endothelial damage in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000, 13, 243 A (streszczenie).
22. Miyazaki H., Matsuoka H., Cook J.P., Usui M., Meda S., Okuda S. i wsp.: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999, 99, 1141–1146.
23. Raij L., Luscher T.F., Vanhoutte P.M.: High potassium diet augments endothelium-dependent relaxations in the Dahl rat. *Hypertension* 1988, 12, 562–567.
24. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks S.M. i wsp. for the DASH Collaborative Research Group: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1117–1124.
25. Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., Linke A., Hofer J., Erbs S. i wsp.: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 454–460.
26. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C., O'Neill B.J., Pucillo A.L., Carere R.G. i wsp.: 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, 94, 258–265.
27. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Mattei P, Salvetti A.: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1998, 16, 447–457.
28. Wilmink H.W., Banga J.D., Hijmering M., Erkelens W.D., Stroes E.S.G., Rabelink T.J.: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism in postprandial endothelial function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 34, 140–145.
29. O'Driscoll G., Green D., Maiorana A., Stanton K., Colreavy F., Taylor R.: Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 33, 1506–1511.
30. Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T.: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 35, 1–10.
31. Ramsay L.E., Williams B., Johnston G.D., MacGregor G.A., Poston L., Potter J.F. i wsp. for the British Hypertension Society: Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J. Human Hypertens.* 1999, 13, 569–592.

