

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

В.С.Задонченко, Н.Б.Холодкова, О.И.Нестеренко, И.В.Погонченкова, А.М.Щикота, Ю.В.Игнатова, И.Ю.Малышев*, Е.Б.Манухина*, С.В.Круглов*, Д.А.Покидышев*, О.А.Земнина*

Московский государственный медико-стоматологический университет
*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II

В.С. Задонченко, Н.Б. Холодкова, О.И. Нестеренко, И.В. Погонченкова, А.М. Щикота, Ю.В. Игнатова
И.Ю. Малышев*, Е.Б. Манухина*, С.В. Круглов*, Д.А. Покидышев*, О.А. Земнина*

Московский государственный медико-стоматологический университет;

* НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Цель. Оценить выраженность эндотелиальной дисфункции, процессы апоптоза, состояние центральной и периферической гемодинамики и влияние на эти показатели антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) II – кандесартана (Атаканда) и лозартана (Козаара) у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) на разных этапах заболевания.

Материалы и методы. У 100 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложненной формированием ХЛС, исследовали активность каспаз, как маркер индукции апоптоза, фактор Виллебранда, продукцию оксида азота в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха. 70 больных получали АРА II (50 больных – кандесартан в дозе от 4 до 8 мг в сутки, 20 больных – лозартан в дозе от 50 до 100 мг в сутки), 30 больных не получали ни АРА II, ни ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Результаты. По мере декомпенсации ХЛС отмечено достоверное увеличение выраженности дисфункции эндотелия и активация процессов апоптоза. После 6 мес терапии у больных компенсированным ХЛС снижался уровень фактора Виллебранда в группе атаканда и козаара по сравнению с группой контроля, соответственно на 25,2 % и на 27,7 % ($p < 0,01$), в то время как в группе контроля динамика этого показателя составила лишь 13,2 %.

Заключение. Присоединение АРА II к общепринятой терапии ХОБЛ, осложненной формированием ХЛС улучшает функциональное состояние эндотелия, ограничивая гиперпродукцию оксида азота и его токсические эффекты и замедляя апоптотическую гибель клеток.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, оксид азота, каспазы, кандесартан, лозартан
РФК 2007; 2:48-52

Correction of endothelial dysfunction in patients with chronic cor pulmonale by angiotensin II receptors antagonists

V.S. Zadionchenko*, N.B. Holodkova*, O.I. Nesterenko*, I.V. Pogonchenkova*, A.M. Shchikota*, Y.V. Ignatova*

I.Y. Malyshev**, E.B. Manukhina**, S.V. Kruglov**, D.A. Pokidyshev**, O.A. Zemnina**

* Moscow State medico-stomatological University

** Research Institute of general pathology and pathophysiology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Aim. To evaluate intensity of endothelial dysfunction, processes of apoptosis, state of central and peripheral hemodynamics and to evaluate how these characteristics are influenced by angiotensin II receptors antagonists (ARA II) – candesartan (Atacand) and losartan (Cosaar) in patients with chronic cor pulmonale (CCP) at different stages of disease.

Material and methods. 100 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), complicated by CCP were included into the study. Caspase activity as apoptosis induction marker, von Willebrand factor, production of nitric oxide in blood plasma and condensate of breathing out air were assessed. 70 patients received ARA II (50 patients – candesartan 4-8 mg daily, 20 patients – losartan 50-100 mg daily), 30 patients received neither ARA II nor angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI).

Results. Significant increase in intensity of endothelial dysfunction and activation of apoptosis processes were registered according to growth of CCP severity. After 6 months of therapy von Willebrand factor decreased by 25,2% and 27,7% in candesartan and losartan groups respectively ($p < 0.01$ for both groups). In the control group only 13.2% of von Willebrand factor reduction was seen.

Conclusion. ARA II added to common therapy of COPD complicated by CCP improves functional state of endothelium restricting hyperproduction of nitric oxide and its toxic effects and slowing down apoptotic cell death.

Key words: chronic cor pulmonale, endothelial dysfunction, apoptosis, nitric oxide, caspases, candesartan, losartan

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:48-52

Хроническое легочное сердце (ХЛС) является одной из важных проблем современной медицины. Это обусловлено все возрастающей частотой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в промышленно развитых странах, а прогноз жизни больных ХОБЛ становится неблагоприятным при стабилизации легочной гипертензии и развитии недостаточности кровообращения [8]. Более 70 % больных ХОБЛ умирают в течение 5 лет после появления декомпенсации кровообра-

нения [7,8]. В связи с этим своевременное выявление признаков ХЛС чрезвычайно важно для оценки состояния больного, выбора адекватной терапии, улучшения прогноза у этих пациентов [1,6,8].

Установлена важная роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровообращения при ХЛС [9]. Оксид азота постоянно высвобождается из эндотелия легочных сосудов и регулирует сосудистый тонус [11,12,14]. Гиперпродукция NO оказывает повреж-

дающее действие на клетку за счет прямых и опосредованных механизмов [3,5,16,18]. Механизмом этого повреждения считается взаимодействие NO с супероксидным анионом с образованием пероксинитритов, которые легко проникают через липидный бислой мембраны и имеют значительно больше химических мишеней, чем NO. Они ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению продукции АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза, угнетают антиоксидантные ферменты и тем самым усиливают образование супероксидного аниона и пероксинитритов [10]. Установлено, что как иАПФ, так и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА II), предотвращают развитие легочной гипертензии при хронической гипоксии и приводят к уменьшению гипертрофии средней оболочки легочных сосудов. Основным механизмом действия АРА II на систему оксида азота является блокада АТ₁-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. АТ-II принимает участие в механизмах генетического ответа, результатом которого является апоптоз – запрограммированная смерть клеток [8,19].

Гипоксическое повреждение и апоптоз в кровеносных сосудах могут развиваться не только на больших участках сосуда, но и в локальных зонах [2]. В этих микроучастках гипоксии обнаруживается большое количество макрофагов, которые активно синтезируют как ростовые, так и проапоптотические факторы сосудов и, таким образом, регулируют баланс между сосудистым ростом и апоптозом. Тяжелая гипоксия приводит к усилению синтеза проапоптотических факторов и сдвигает процесс в сторону апоптоза [4,5], что приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и разрежению капиллярной сети [2,16,21]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия [13].

Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, служит продуцируемый eNOS в низких концентрациях NO, в то время как гиперпродукция NO, приводящая к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, является мощным проапоптотическим фактором [13,17,20].

Цель исследования – оценка состояния центральной и периферической гемодинамики, степени эндотелиальной дисфункции и процессов апоптоза у больных ХЛС и влияние на эти показатели АРА II – кандесартана и лозартана.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов с ХОБЛ, осложнившейся формированием ХЛС, из них компенсированным ХЛС страдали 39, а декомпенсированным – 61 человек. Среди обследованных было 22 женщины и 78

мужчин в возрасте от 41 до 75 лет. Курили 97% больных.

Наличие выраженной легочной недостаточности у больных декомпенсированным ХЛС подтверждено изменения газового состава крови в виде гипоксемии и гиперкапнии.

Все больные были распределены на 3 сопоставимые группы с учетом возраста, пола и тяжести ХЛС. В первую группу было включено 50 пациентов, которые получали комплексную терапию с присоединением кандесартана в дозе от 4 до 8 мг однократно в сутки. Вторую группу составили 20 человек, которые в сочетании с базисной терапией получали лозартан в дозе от 50 до 100 мг однократно в сутки. Третью (контрольную) группу составили 30 пациентов, которые не получали ни иАПФ, ни АРА II. Общий срок наблюдения составил 6 мес.

Состояние гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографии с доплеровским анализом.

В работе использован ряд специальных методик, позволяющих оценить функциональное состояние эндотелия: уровень конечных метаболитов NO в виде нитритов и нитратов в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха, процентное содержание фактора Виллебранда (ФВБ), особенности микроциркуляции, активность уровня каспаз как маркера апоптотической гибели клеток.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel 7,0 и SPSS 11, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели гемодинамики у больных ХЛС

Среднее давление в легочной артерии (срДЛА) у больных ХЛС превышало нормальные значения, причем у больных с декомпенсированным ХЛС этот показатель был на 21,2% ($p < 0,001$) выше, чем в группе больных с компенсированным ХЛС. КДР правого желудочка (ПЖ) был на 12% ($p < 0,01$) больше у больных декомпенсированным ХЛС. Выявлено нарушение диастолической функции ПЖ в обеих группах больных ХЛС. Систолическая функция ЛЖ была изменена только при декомпенсированном ХЛС и была ниже на 20% ($p < 0,001$) по сравнению с группой больных компенсированным ХЛС, что можно объяснить дистрофическими изменениями миокарда на фоне существующей гипоксии, а также нарастанием патологических процессов в микроциркуляторном русле (МЦР).

Функция эндотелия у больных ХЛС

У пациентов с декомпенсированным ХЛС уровень ФВБ был на 4,8% выше, чем в группе компенсиро-

Таблица 1. Уровни конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов, активности каспаз у больных хроническим легочным сердцем (M±m)

Показатель	Компенсированное ХЛС	Декомпенсированное ХЛС	Δ%
Нитриты/нитраты в плазме, мкмоль	17,9±0,5	42,6±2,3*	+137,9
Нитриты/нитраты в выдыхаемом воздухе, мкмоль	25,9±1,3	56,0±2,5*	+116,2
Каспазы, нг/мкг	6,6±0,6	12,6±0,9*	+90,9

*p<0,01

ванного ХЛС, и составил 145,3±4,8 % (p<0,01).

При исследовании уровней нитритов и нитратов в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха выявлена высокая их концентрация и соответственно гиперпродукция NO у больных ХЛС. Повышение этих показателей у больных декомпенсированным ХЛС составило 137,9% (p<0,01) и соответственно на 116,2 % (p<0,01) по сравнению с больными компенсированным ХЛС. Одновременно была выявлена повышенная активность каспаз у всех обследованных больных, наиболее выраженная у больных декомпенсированным ХЛС (табл. 1).

По мере прогрессирования ХЛС и нарастания степени ХСН гиперпродукция NO, приводящая к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита является мощным проапоптотическим фактором, что еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию.

Эффекты кандесартана и лозартана у больных ХЛС

АРА II благоприятно влияют на показатели центральной гемодинамики на разных этапах формирования ХЛС, уменьшая исходно повышенное давление в легочной артерии, улучшая показатели диастолической дисфункции обоих желудочков, повышая фракцию выброса ЛЖ. На фоне стандартной терапии значимого улучшения показателей гемодинамики получено не было.

На фоне проводимой терапии во всех группах отмечено улучшение показателей ФВД и газового состава крови, без достоверных различий между ними. Опосредованное влияние АРА II на показатели ФВД реализуется благодаря вазодилатирующему действию, снижению давления в легочной артерии и положительному влиянию на механику дыхания.

На фоне терапии АРА II у больных наблюдалось значительное уменьшение патологических типов микроциркуляции. В группе больных компенсированным ХЛС на фоне приема кандесартана и лозартана отме-

чалось снижение спастического и спастико-стазического компонентов, наблюдалось восстановление перфузии крови в сосудах микроциркуляции до нормоциркуляторного типа. У больных декомпенсированным ХЛС происходило уменьшение частоты спастико-стазических и застойных явлений в МЦР, однако нормоциркуляция не достигалась. Это связано с тем, что у больных декомпенсированным ХЛС более выражены спастические явления в МЦР и сосудистая стенка в большей степени подверглась процессу ремоделирования. В обеих группах стал преобладать спастико-гиперемический тип микроциркуляции. Более выраженная динамика была отмечена при применении лозартана, особенно у больных декомпенсированным ХЛС.

Таким образом, у больных ХЛС лечение АРА II оказало положительное влияние на состояние МЦР, что отразилось в улучшении показателей микроциркуляции. Соотношение между активными и пассивными механизмами микроциркуляции сдвигается в сторону первых, что свидетельствует о снижении дисфункции эндотелия. Вероятный путь – уменьшение воздействия РААС на рецепторы эндотелиальных клеток и устранение нейрогормонального дисбаланса.

Через 6 мес. терапии у больных компенсированным ХЛС в группах кандесартана и лозартана снизился уровень ФВб, соответственно на 25,2% и на 27,7% (p<0,01), в то время как в группе контроля этот показатель снизился на 13,2 % (табл. 2).

Присоединение к стандартной терапии кандесартана и лозартана у больных компенсированным ХЛС приводит к достоверному снижению уровня нитритов и нитратов как в плазме крови, так и в конденсате выдыхаемого воздуха (табл. 2).

В группе декомпенсированного ХЛС на фоне приема кандесартана уровень ФВб достоверно снизился на 27,6 %, в группе лозартана – на 29,2 % (p<0,01), в группе пациентов, принимавших стандартную терапию,

Таблица 2. Динамика (Δ %) уровней фактора Виллебранда, конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов, каспаз у больных компенсированным ХЛС через 6 месяцев терапии

Параметр	Контроль	Кандесартан	Лозартан
Фактор Виллебранда	-13,2	-25,2*	-27,7*
Нитриты/нитраты в плазме крови	-21,8	-35,6**	-25,4*
Нитриты/нитраты в конденсате выдыхаемого воздуха	-40,3	-54,5**	-50,7**
Активность каспаз	-10,1	-39,1**	-39,1**

Примечание: * p<0,01, ** p<0,001 по сравнению с контролем

Таблица 3. Динамика (Δ %) уровней фактора Виллебранда, конечных метаболитов NO – нитритов и нитратов, каспаз у больных декомпенсированным ХЛС через 6 мес терапии

Параметр	Контроль	Кандесартан	Лозартан
Фактор Виллебранда	-9,5	-27,6*	-29,2*
Нитриты/нитраты в плазме крови	-34,6	-54,6**	-56,8**
Нитриты/нитраты в конденсате выдыхаемого воздуха	-43,8	-61,3**	-63,3**
Активность каспаз	-20,4	-49,4**	-51,8**

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с контролем

на 9,5 % (табл. 3).

У больных декомпенсированным ХЛС уровень нитритов и нитратов в плазме крови достоверно снижался (на 54,6 и 56,8% соответственно), а уменьшение уровня нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха составило 61,3 и 63,3% ($p < 0,001$) (табл. 3).

У больных декомпенсированным ХЛС на фоне терапии кандесартаном и лозартаном происходило достоверное снижение активности каспаз в среднем на 39,1% ($p < 0,001$). В группе декомпенсированного ХЛС фиксировался более высокий исходный уровень активности каспаз; на фоне терапии АРА II наблюдалось снижение на 49,4 и 51,8% ($p < 0,001$), соответственно.

Следовательно, присоединение кандесартана и лозартана к стандартной терапии ХЛС приводит к стабилизации нейрогуморальных систем организма, происходит коррекция эндотелиальной дисфункции, снижение активации уровня каспаз и как следствие замедление апоптотической гибели клеток; уменьшается степень гипоксии, снижается гиперпродукция оксида азота.

Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность АРА II кандесартана и лозартана. Наибольшие различия изучаемых параметров (по сравнению с контрольной группой) наблюдаются у больных декомпенсированным ХЛС.

Обсуждение

Нами впервые проведено комплексное исследование функции эндотелия и процессов апоптоза у больных ХЛС, а также проведена оценка эффективности АРА II в составе стандартной терапии больных ХЛС.

К настоящему времени накоплено много данных, позволяющих предположить участие NO в ограничении сосудистого и, в частности, эндотелиального повреждения [15]. Это представляется особенно важным в све-

те концепции дисфункции эндотелия как ранней фазы сосудистого повреждения, имеющего место при ХЛС. Полученные данные о гиперпродукции NO как в плазме крови, так и в конденсате выдыхаемого воздуха можно объяснить потребностью организма, находящегося в условиях гипоксии, в активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, на которую NO оказывает прямое индуцирующее влияние [4].

Умеренное повышение уровня NO, которое ведет к расслаблению спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов МКК, имеет место при декомпенсированном ХЛС. По мере прогрессирования заболевания, с нарастанием декомпенсации ХЛС гиперпродукция NO начинает оказывать цитотоксическое действие. Повреждающее действие гиперпродукции NO связано с образованием токсических пероксинитритов, нарушением функции митохондрий нитрозилированием клеточных белков, фрагментацией ДНК и активацией апоптоза эндотелиальных и сосудистых клеток [12, 14]. По мере прогрессирования заболевания происходит повышение содержания NO в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха, что усугубляет дисфункцию эндотелия.

Считается, что гибель клеток при гипоксии опосредована преимущественно механизмами апоптоза [2]. Усиление апоптоза в эндотелиальных клетках сопровождается дисфункцией эндотелия. По мере прогрессирования ХЛС и нарастания степени ХСН гиперпродукция NO приводит к накоплению в клетках токсичного пероксинитрита, что является мощным проапоптотическим фактором и еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию.

Уже при декомпенсированном ХЛС наблюдаются изменения в МЦР в виде снижения активных и увеличения пассивных механизмов ее регуляции, снижения резерва капиллярного кровотока и уменьшения вазомоторной активности микрососудов. При декомпенсации ХЛС и нарастании явлений ХСН наблюдается дальнейшее снижение роли активных механизмов в регуляции микроциркуляции и уменьшение вазомоторной активности микрососудов. При прогрессировании заболевания растет внутрисосудистое сопротивление, что приводит к снижению эффективности микроциркуляции.

У больных декомпенсированным ХЛС преобладающими явились спастический и спастико-гиперемический гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ), что свидетельствует об активизации нейрогенного компонента и явлений спазма. При декомпенсированном ХЛС в МЦР преобладает наиболее тяжелый спастико-стазический тип нарушения микроциркуляции. Это свидетельствует о нарастании ХСН и усилении дисфункции эндотелия и подтверждается повышением ФВБ.

Присоединение АРА II к комплексной терапии ХЛС

приводит к уменьшению степени дисфункции эндотелия и замедлению апоптотической гибели клеток. У больных легочной гипертензией целесообразно назначение этого класса препаратов даже в начальной стадии заболевания с целью снижения давления в легочной артерии и профилактики сосудистого и внутрисердечного ремоделирования, за счет реализации селективной блокады АТ₁ рецепторов, стимуляции АТ₂-рецепторов, полного блокирования негативного действия АТ II, отсутствия влияния на брадикинин.

Выводы

1. У больных компенсированным ХЛС отмечается умеренное повышение уровня NO в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха; у больных декомпенсированным ХЛС нарастает гиперпродукция NO.

2. При прогрессировании ХЛС нарастает степень

эндотелиальной дисфункции, выражающаяся в нарушении продукции NO, фактора Виллебранда, нарушения в микроциркуляторном русле. Факторами нарастающей легочно-сердечной недостаточности являются эндотелиальная дисфункция и активизация процесса апоптоза.

3. Впервые выявлено повышение активности уровня каспаз у больных ХЛС, более выраженное у пациентов с декомпенсированным ХЛС, отражающим нарастание процессов апоптоза по мере прогрессирования заболевания.

4. Включение АРА II в комплексную терапию ХЛС оказывает благоприятное влияние на показатели центральной гемодинамики, улучшает функциональное состояние эндотелия, снижает активность каспаз, положительно влияет на микроциркуляторное русло, газовый состав крови и показатели ФВД.

Литература

1. Бородина М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В. В. и др. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2003;(3):120-124.
2. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. Росс кардиол журн 2003; (1):81-6.
3. Маколкин В.И. Нарушение микроциркуляции при сердечной недостаточности. Школа по сердечной недостаточности. Избранные вопросы диагностики и лечения. М., 2000.
4. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. В: Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск, 2000. с.4-11.
5. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота. Вестн Росс акад мед наук 2000;(9):44-8.
6. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современные представления о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности. Клин мед 2000;78(8):22-7.
7. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология. 2000;(6):78-84.
8. Ребров А.П., Кароли Н.А. Хроническое легочное сердце у больных бронхиальной астмой. Сердечная недостаточность 2002;3(3):120-3.
9. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В: Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. Чучалина А.Г. СПб.: Бином, 1998. с.192-216.
10. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. Cell Mol Life Sci. 1999;55(8-9):1078-87.
11. Brett SJ, Simon J, Gibbs R, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary vasodilation in patients with primary pulmonary hypertension. Thorax. 1996;51(1):89-91.
12. Chassagne C, Eddahibi S, Adamy C, et al. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Moll Biol 2000;22:323-32.
13. Dimmeler S, Herman C, Galle J, Zeicher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptotic suppressive effects of shear on endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:656-64.
14. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(2):606-9.
15. Dupuis J, Stewart D, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. Circulation 1996;94:1578-84.
16. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-6.
17. He J, Xiao Y, Zhang L. Cocaine induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:572-80.
18. Lind L, Granstam SO, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. Blood Press 2000;9:4-15.
19. Luscher TF, Wenzel RR, Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin. Eur Heart J 1995;16 Suppl C:51-8.
20. Rossig L, Haendeler J, Hermann C, et al. Nitric oxide down-regulates MKP-3 mRNA levels: involvement in endothelial cell protection from apoptosis. J Biol Chem. 2000;275(33):25502-7.
21. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. Biomed Pharmacother 2000; 54(2):107-11.