

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция и их комбинаций на функцию эндотелия: теоретические и практические аспекты

О.Д. Остроумова¹, В.А. Дудаев², В.В. Викентьев²,
И.В. Хворостяная², О.В. Жукова³, А.Г. Сазонова³

¹ Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

² Кафедра факультетской терапии и профболезней
Московского государственного медико-стоматологического университета

³ Кафедра нервных болезней Лечебного факультета
Московского государственного медико-стоматологического университета

В статье рассматривается функция эндотелия при артериальной гипертензии. Приведены данные разных авторов о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция и их комбинаций на дисфункцию эндотелия у больных артериальной гипертензией. Рассмотрены возможные механизмы положительного влияния данных групп антигипертензивных препаратов на эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, дисфункция эндотелия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальциевых каналов.

В последние десятилетия не ослабевает интерес к роли **эндотелиальной дисфункции** (ЭД) в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных исследованиях установлено, что эндотелиальный монослой участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, репаративных процессов, миграции клеток крови в сосудистую стенку, а также синтезирует факторы воспаления и их ингибиторы [1, 2]. Установлены факторы, с помощью которых эндотелий осуществляет разнонаправленную регуляцию этих процессов (табл. 1).

Поскольку наличие ЭД ассоциируется с запуском целого каскада явлений, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникновению их осложнений, большинство исследователей считают важной оценкой состояния эндотелия для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

Эндотелиальная дисфункция является системным процессом, поэтому по состоянию **функции эндотелия** (ФЭ) отдельного сосуда можно косвенно судить о ФЭ сосудистого русла других областей. В качестве такого “эталонного” сосуда при ультразвуковом исследовании чаще всего используется плечевая артерия как наиболее легко визуализируемая [4]. Доступными для ис-

Контактная информация: Остроумова Ольга Дмитриевна, ostroumova.olga@mail.ru

Таблица 1. Процессы, которые регулируются факторами эндотелия [2]

Процесс	Ингибиторы	Стимуляторы
Тонус сосудов	Оксид азота Гиперполяризующий фактор Простациклин Натрийуретический пептид С	Эндотелин Ангиотензин II Тромбоксан A_2 Простагландин $F_{2\alpha}$
Клеточный рост	Оксид азота Простациклин Натрийуретический пептид С	Супероксидные радикалы Эндотелин Ангиотензин II
Воспаление	Оксид азота	Супероксидные радикалы Фактор некроза опухоли α
Гемостаз и тромбообразование	Тканевой активатор плазминогена	Ингибитор тканевого активатора плазминогена Фактор Виллебранда

следования биохимическими маркерами ФЭ служат такие вещества, как фактор Виллебранда, эндотелин, фактор роста гепатоцитов, конечные метаболиты оксида азота (NO) — нитраты и нитриты, а также изоформы NO-синтазы. Поскольку NO непосредственно вызывает дилатацию сосудов, продукты его обмена считают наиболее точными маркерами поражения эндотелия [5–7].

Наличие ЭД при различной патологии диктует необходимость пересмотреть фармакологические воздействия с учетом коррекции имеющихся нарушений. Терапия ЭД должна быть направлена на восстановление равновесия описанных выше факторов — ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсацию недостатка других.

Лекарственные препараты, потенциально способные воздействовать на ФЭ, можно разделить на следующие категории [8]:

- замещающие естественные протективные эндотелиальные субстанции — стабильные аналоги простациклина, нитро-вазодилаторы, рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена;
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепто-

ров к ангиотензину II (АРА-II), ингибиторы синтетазы тромбоксана A_2 и антагонисты рецепторов к нему;

- цитопротективные вещества — сквенджеры свободных радикалов (супероксиддисмутаза, пробукол и др.);
- гиполипидемические препараты.

Особый интерес наблюдается к изучению влияния на ФЭ ингибиторов АПФ и антагонистов кальция (АК), которые играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, **артериальной гипертензии** (АГ), ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Наиболее изучено **влияние на ФЭ ингибиторов АПФ**. Имеются многочисленные клинические и экспериментальные данные о том, что применение ингибиторов АПФ улучшает ФЭ и тормозит процессы атерогенеза. Показано достоверное увеличение **эндотелийзависимой вазодилатации** (ЭЗВД) сосудов предплечья на фоне терапии цилазаприлом (10 мг/сут) у больных АГ независимо от достижения целевого артериального давления (АД) [9]. Лизиноприл в минимальной дозе (5 мг/сут) также положительно влиял на ФЭ у больных АГ: через 12 нед произошло снижение импульса давления в плечевой артерии на 16% ($p = 0,054$) [10]. На фоне терапии каптоприлом наблюдалось достоверное увеличение реактивной

гиперемии в ответ на введение ацетилхолина [11]. Длительное лечение лизиноприлом привело у больных АГ к достоверному увеличению ЭЗВД мелких артерий подкожной клетчатки, причем через 3 года лечения значения ЭЗВД стали такими же, как у здоровых лиц [12, 13].

Имеющиеся данные позволяют предположить дозозависимое влияние ингибиторов АПФ на состояние эндотелия. Так, более высокие дозы эналаприла (20 мг/сут) приводили к более выраженному увеличению ЭЗВД мелких артерий подкожной клетчатки у больных АГ, чем меньшие дозы (10 мг/сут) [14]. Установлена также связь между длительностью приема ингибиторов АПФ и ЭД. В исследовании эффекта имдаприла у больных АГ через 2, 4, 8, 12, 24 и 48 нед лечения сосудистое сопротивление предплечья достоверно уменьшилось после 2 нед лечения, достигнув максимума к 12 нед [15]. Увеличение кровотока в предплечье после приема нитроглицерина было одинаковым во все периоды лечения.

Изучено влияние имдаприла на ФЭ у больных с различной степенью тяжести АГ [16]. Кровоток предплечья измеряли у 69 пациентов с АГ до и после 24 нед лечения. Отмечено достоверное увеличение кровотока в ответ на реактивную гиперемии в группе больных мягкой и умеренной АГ, а в группе тяжелой АГ изменений кровотока не произошло. При этом улучшение ФЭ у пациентов с мягкой АГ было достоверно более выраженным, чем у больных с умеренной АГ. Изучение реактивной гиперемии в этой группе после введения ингибитора NO-синтазы позволило предположить, что влияние ингибитора АПФ связано с увеличением выработки NO.

Имеются данные о неодинаковом влиянии различных ингибиторов АПФ на ФЭ, что, в частности, может быть обусловлено особенностями их химической структуры [17, 18].

Считается, что существует два основных механизма влияния ингибиторов АПФ на

ФЭ. Во-первых, ингибиторы АПФ предотвращают расщепление брадикинина — одного из самых мощных стимуляторов выработки эндотелиоцитами NO, и, во-вторых, блокируют образование ангиотензина II [19, 20]. Важная роль брадикининового механизма действия ингибиторов АПФ была продемонстрирована у здоровых добровольцев [21]. Инфузия ингибитора АПФ хинаприла сопровождалась увеличением диаметра лучевой артерии в ответ на пробу с гиперемией, тогда как при сочетанном применении хинаприла с икатибантом (блокатором брадикининовых рецепторов) этот эффект отсутствовал.

Имеющиеся данные клинических и экспериментальных исследований о способности различных ингибиторов АПФ улучшать ЭЗВД противоречивы. Это может быть связано с неоднородностью обследованных групп больных (по полу, возрасту, статусу курения, длительности и тяжести АГ, сопутствующим заболеваниям и т.д.), а также с различиями в химической структуре и дозах ингибиторов АПФ.

Опубликованные данные о **влиянии антагонистов кальция на ФЭ** также весьма противоречивы. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 45 пациентов с мягкой и умеренной АГ отмечено достоверное улучшение поток-опосредованной вазодилатации при приеме амлодипина (10 мг/сут в течение 8 нед) [22]. Достоверное улучшение ЭЗВД (проба с ацетилхолином) показано в результате 2-месячной терапии амлодипином у 18 больных АГ [23]; авторы считают, что механизм действия препарата связан с его антиоксидантной активностью.

Продemonстрирована дозозависимость эффекта амлодипина: если у больных АГ, получавших дозу 2,5 мг/сут, не выявлено существенных изменений ЭЗВД, то при приеме препарата в дозе 5 мг/сут ЭЗВД достоверно улучшалась по сравнению с исходным уровнем (12,6% до лечения, 27,0% после лечения, $p < 0,05$) [24].

При сравнительной оценке влияния на ФЭ у больных АГ различных АК (пранидипина, нифедипина, амлодипина) было установлено, что только пранидипин существенно влияет на накопление циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках сосудов, подавляет базальный и тромбин-стимулированный синтез эндотелина-1 в клетках эндотелия, а также увеличивает выработку NO [25]. О том, что дигидропиридиновые АК длительного действия улучшают ЭЗВД за счет увеличения выработки NO, свидетельствуют и другие авторы [20, 26].

Действие АК обусловлено потенцированием эффектов NO, уменьшением влияния эндотелина-1 и снижением пролиферативной активности миоцитов сосудистой стенки (за счет уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста) [20]. Одним из механизмов обратного развития ЭД является увеличение биодоступности NO, о чем свидетельствует достоверное снижение в сыворотке концентрации 8-изопростана (на 30%) и 3-нитротирозина (на 27%) при приеме амлодипина [27].

Терапия амлодипином в течение 3 мес в дозе 10 мг/сут приводит к значительному улучшению ФЭ, что выражается в уменьшении активности фактора Виллебранда на 17% и увеличении коэффициента механической чувствительности эндотелия на 75% [28]. Имеются данные о том, что дигидропиридиновые АК оказывают умеренное гиполипемическое действие, нормализуя липидный спектр крови, и, таким образом, благоприятно влияют на ФЭ [29].

Описанные выше эффекты характерны главным образом для дигидропиридиновых АК, хотя в ряде работ продемонстрировано положительное влияние на ФЭ верапамила и дилтиазема [20, 30]. В открытом сравнительном рандомизированном исследовании длительностью 12 нед 30 мужчин с мягкой и умеренной АГ попеременно получали пролонгированную форму дилтиазема (180–360 мг/сут) или эналаприл

(10–20 мг/сут). На фоне лечения обоими препаратами происходило достоверное снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также достоверный прирост ЭЗВД (на $4,5 \pm 1,2\%$ при приеме дилтиазема и на $6,5 \pm 1,0\%$ при приеме эналаприла). Положительное влияние эналаприла на ЭД выявлено на фоне приема его низких и средних доз. Установлены различные механизмы действия этих препаратов: дилтиазем улучшал ФЭ за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы, а эналаприл — за счет усиления ее экспрессии [30]. В эксперименте при добавлении различных доз дилтиазема и верапамила в культуру эндотелиальных и гладкомышечных клеток коронарных артерий наблюдалось дозозависимое уменьшение высвобождения эндотелина-1 [31].

Однако в ряде других исследований не установлено существенного влияния АК на ФЭ. В проспективном рандомизированном исследовании [32] проведена сравнительная оценка влияния различных **антигипертензивных препаратов** (АГП) на ЭЗВД у больных АГ. В течение 6 мес 168 больных получали нифедипин, амлодипин, атенолол, небиволол, телмисартан или ингибитор АПФ периндоприл. Только ингибитор АПФ достоверно увеличивал поток-опосредованную вазодилатацию, уменьшая оксидативный стресс и увеличивая антиоксидантный потенциал плазмы, хотя АД достоверно и в равной степени снизилось во всех группах. У представителей других классов АГП — АК, β -блокаторов, АРА-II подобных свойств не было выявлено. Эти результаты подтверждают мнение ряда исследователей о том, что только ингибиторы АПФ способны улучшать ЭЗВД у больных АГ.

Недостоверное улучшение ЭЗВД (проба с ацетилхолином) наблюдали на фоне терапии амлодипином в течение 1 года у 19 ранее не леченных больных АГ [33]. Хотя был достигнут контроль АД, но отмечена лишь тенденция к увеличению ЭЗВД

(исходно $84,3 \pm 5,5\%$, после лечения $90,5 \pm 4,8\%$; $p = 0,06$).

У больных АГ сравнивалось влияние валсартана (80–160 мг/сут) и амлодипина (5–10 мг/сут) на ФЭ и показатели оксидативного стресса [34]. Через 1 год приема препаратов поток-опосредованная вазодилатация достоверно улучшилась в группе валсартана, но не в группе амлодипина, хотя АД достоверно и в равной степени снизилось в обеих группах. Уровни маркеров оксидативного стресса достоверно снижались только при приеме валсартана. Аналогичные данные получены при сравнении в течение 12 нед действия олмесартана и амлодипина на ЭЗВД коронарной артерии у ранее не леченных больных АГ [35].

Согласно современным представлениям основной задачей **антигипертензивной терапии (АГТ)** является не только достижение целевого уровня АД, но и улучшение прогноза — снижение смертности и защита органов-мишеней (сердца, мозга, почек). Как показали крупные клинические исследования, для решения данной задачи большинству пациентов с АГ требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [36]. В настоящее время **комбинированная АГТ** становится одним из основных направлений в терапии АГ. Современные подходы к лечению АГ значительно расширили показания к комбинированной АГТ: с нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, у больных со II–III степенью АГ и даже с I степенью АГ при наличии высокого и очень высокого риска. При этом приоритет отдается применению фиксированных комбинаций, содержащих в одной таблетке два АГП [37].

В последнее десятилетие активно изучаются органопротективные эффекты разных АГП. Проведено большое количество исследований, доказывающих положительное влияние различных групп АГП на регресс поражений органов-мишеней, в том числе на коррекцию ЭД. Однако изучение органопротективного действия фиксиро-

ванных комбинаций АГП только начинается. В табл. 2 приведены рациональные комбинации АГП и некоторые существующие в настоящее время фиксированные комбинации. К неприемлемым комбинациям АГП относятся сочетания: β -адреноблокатор + верапамил или дилтиазем, дигидропиридиновый АК + α_1 -адреноблокатор, ингибитор АПФ + калийсберегающий диуретик.

Одной из лучших считается **комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция** [38]. Оба класса препаратов снижают АД за счет вазодилатации, а также оказывают натрийуретическое действие. Однако пути реализации антигипертензивного действия этих препаратов различаются. Антагонисты кальция вызывают вазодилатацию за счет препятствия входу ионов кальция в клетку, а ингибиторы АПФ — через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Это определяет потенцирование действия данных АГП при их совместном назначении. Подобная комбинация эффективна при низко- и высокорениновых формах АГ. Совместное назначение ингибитора АПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающих эффективность этих препаратов. Ингибиторы АПФ подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, активация которых снижает эффективность АК.

Совместное применение ингибиторов АПФ и АК также способствует снижению частоты нежелательных реакций. Такой побочный эффект дигидропиридиновых АК, как периферические отеки, при присоединении ингибитора АПФ не возникает или бывает менее выраженным. Добавление к терапии АК позволяет уменьшить частоту сухого кашля, который относится к наиболее частым нежелательным эффектам ингибиторов АПФ.

Помимо высокой активности и отличной переносимости комбинация ингибитора АПФ и АК обладает еще одним важным

Таблица 2. Рациональные комбинации АГП и фиксированные комбинации АГП, применяемые в России

Рациональные комбинации АГП	Фиксированные комбинации АГП коммерческое название	состав
Диуретик + + β -адреноблокатор	Тенорик Лодоз	Атенолол 50 (100) мг + хлорталидон 25 мг Бисопролол 2,5; 5 или 10 мг + гидрохлоротиазид 6,25 мг
Диуретик + + ингибитор АПФ (или АРА-II)	Гизаар (гизаар форте) Капозид Ко-диован Ко-ренитек Моэкс плюс Нолипрел (нолипрел форте) Фозид Энап Н, НЛ, НЛ 20	Лозартан 50 (100) мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг Каптоприл 25 (50) мг + гидрохлоротиазид 15 (25) мг Валсартан 80 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг Эналаприла малеат 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг Моэксиприл 15 мг + гидрохлоротиазид 25 мг Периндоприл 2 (4) мг + индапамид 0,625 (1,25) мг Фозиноприл 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг Эналаприлат 10 (20) мг + гидрохлоротиазид 12,5 (25) мг
Антагонист кальция + + ингибитор АПФ (или АРА-II)	Тарка Экватор Эксфорж	Верапамил замедленного высвобождения 180 мг + + трандолаприл 2 мг Лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг Валсартан 160 мг + амлодипин 5 мг
Антагонист кальция дигидропиридиновый + + β -адреноблокатор	Логимакс	Фелодипин 5 мг + метопролол 47,5 мг
α_1 -адреноблокатор + + β -адреноблокатор		
α_1 -адреноблокатор + + ингибитор АПФ		

преимуществом — выраженным органо-протективным действием, в частности нефропротективным [38]. Следует отметить, что ингибиторы АПФ и АК относятся к метаболически нейтральным АГП, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушениями липидного, углеводного или пуринового обмена [38].

Особый интерес представляет изучение влияния на ФЭ сочетания ингибиторов АПФ и АК. У 20 больных АГ изучалось влияние на реактивность периферических сосудов и ЭЗВД (проба с ацетилхолином) трандолаприла (4 мг/сут) и верапамила (240 мг/сут) при приеме в течение 6 мес, а также их комбинации (еще на протяжении 6 мес) [39]. Верапамил при монотерапии достоверно улучшал ЭЗВД, а трандолаприл не влиял на ФЭ, хотя оба препарата достоверно снижа-

ли АД в равной степени. При добавлении к верапамилу трандолаприла ЭЗВД улучшалась по сравнению с монотерапией недостоверно, а при присоединении к трандолаприлу верапамила — достоверно. Авторы делают вывод, что комбинация верапамила и трандолаприла может служить инструментом для противодействия АГ, связанной с микрососудистой дисфункцией и повреждением.

В многоцентровом двойном слепом 12-недельном рандомизированном исследовании 70 пациентов с АГ получали комбинацию амлодипина (5 мг/сут) с бенazeприлом (20–40 мг/сут) или монотерапию амлодипином (5–10 мг/сут). В обеих группах наблюдалось достоверное увеличение поток-опосредованной вазодилатации по сравнению с исходным уровнем (на 25 и

16%), но различия между группами оказались недостоверными. Интересен тот факт, что высокая корреляция между динамикой САД и поток-опосредованной вазодилатации была продемонстрирована только при комбинированной терапии [40].

Сравнение влияния на АД и ФЭ 12-недельной монотерапии амлодипином, лизиноприлом и терапии их произвольной комбинацией было проведено у 42 больных АГ I–II степени в возрасте 45–60 лет [41]. Артериальное давление достоверно снизилось во всех группах, причем в группе комбинированной терапии – в наибольшей степени; также во всех группах отмечено достоверное улучшение ФЭ.

В проведенном нами исследовании 124 больных АГ II–III степени (средний возраст $60,5 \pm 8,1$ года) были рандомизированы в 3 группы, где применялась одна из трех фиксированных комбинаций АГП:

- Ко-ренитек (эналаприла малеат 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг);
- логимакс (фелодипин 5 мг + метопролол 47,5 мг);
- тарка (верапамил 180 мг + трандолаприл 2 мг).

Контроль АД проводился с помощью измерения офисного АД по Короткову (через 8 и 24 нед лечения) и суточного мониторинга АД (СМАД) с использованием комплекса АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) – исходно и через 24 нед лечения. Исследование ЭЗВД проводилось с использованием системы Esaote Megas (Италия) при проведении пробы с реактивной гиперемией [4].

На фоне АГТ в течение 8 нед во всех лечебных группах отмечено достоверное улучшение показателей офисного измерения АД – как САД, так и ДАД. Нами была проанализирована частота достижения целевого АД. Выбыли из исследования из-за развития нежелательных явлений 5 больных из 124 (4%), поэтому эффективность терапии оценивалась у 119 пациентов. Через 8 нед терапии целевой уровень АД по

Таблица 3. Динамика показателей СМАД после 24 нед терапии

Показатель СМАД	Ко-ренитек (n = 37)		Логимакс (n = 36)		Тарка (n = 31)	
	исходно	после терапии	исходно	динамика	исходно	динамика
САД, мм рт. ст.	$143,0 \pm 1,9$	$124,9 \pm 0,9$	$146,3 \pm 0,9$	$-16,6 \pm 1,4^*$	$142,8 \pm 1,6$	$-16,5 \pm 1,4^*$
ДАД, мм рт. ст.	$84,6 \pm 1,8$	$77,9 \pm 1,4$	$89,1 \pm 0,9$	$-11,2 \pm 1,5^*$	$86,0 \pm 1,3$	$-8,7 \pm 1,1^*$
Пульсовое АД, мм рт. ст.	$59,1 \pm 1,4$	$47,7 \pm 1,7$	$57,6 \pm 1,0$	$-1,4 \pm 1,3$	$58,1 \pm 1,4$	$-1,2 \pm 1,3$
ЧСС в 1 мин	$71,0 \pm 1,6$	$67,8 \pm 1,1$	$72,2 \pm 1,1$	$-3,2 \pm 1,0^*$	$75,8 \pm 1,8$	$-2,1 \pm 0,9^*$

* Динамика по сравнению с исходными данными достоверна, $p < 0,05$.

Различия с двумя другими группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика показателей ЭЗВД через 24 нед терапии

Группа	ЭЗВД, %		Прирост ЭЗВД, % от исходного
	исходно	после терапии	
Ко-ренитек	6,3 ± 0,50	11,8 ± 0,60	87,0 ± 10,80*
Логимакс	7,1 ± 0,40	11,0 ± 0,81	55,0 ± 5,20**
Тарка	5,7 ± 0,83	10,6 ± 0,78	86,0 ± 16,90*

* Динамика по сравнению с исходными данными достоверна, $p < 0,05$.

** Различия с двумя другими группами достоверны, $p < 0,05$.

рутинному измерению был достигнут у 104 больных (87,4%). При этом 1 таблетку препарата в сутки принимали 78 из 104 пациентов (75%) (33 человека с АГ II степени и 45 — с АГ III степени), а у 26 пациентов (25%) для достижения целевых уровней АД потребовалось увеличить дозу до 2 таблеток в сутки (у 9 больных с АГ II степени и у 17 — с АГ III степени). Не были достигнуты целевые уровни АД при АГТ у 15 пациентов (12,6%): у 6 человек с АГ II степени и у 9 — с АГ III степени.

Через 24 нед лечения во всех группах выявлено достоверное улучшение показателей СМАД. В группе Ко-ренитека достоверно снизились уровни САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также пульсового АД (табл. 3). У пациентов, получавших два других комбинированных препарата, произошло достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС, а показатели пульсового АД изменились недостоверно.

Целевые уровни и САД, и ДАД ($\leq 125/80$ мм рт. ст.) за сутки по данным СМАД через 24 нед терапии были достигнуты у 50% всех пациентов (52 человека), причем частота достижения не зависела от терапии.

При приеме всех комбинированных препаратов произошло достоверное увеличение ЭЗВД (табл. 4). Большая эффективность отмечена на фоне терапии Ко-ренитеком и таркой по сравнению с логимак-

сом. Достоверных отличий по степени улучшения ЭЗВД у больных, достигших и не достигших целевых значений АД по данным СМАД, во всех трех группах не было.

Итак, только Ко-ренитек достоверно снижал пульсовое АД, тогда как уровень САД, ДАД и ЧСС достоверно уменьшали все три исследуемые фиксированные комбинации. Хотя ЭЗВД улучшилась на фоне приема всех трех препаратов, в большей степени она возрастала на фоне лечения теми фиксированными комбинациями, в состав которых входят ингибиторы АПФ.

Как уже было упомянуто, существует два основных механизма влияния ингибиторов АПФ на ФЭ — расщепление брадикинина и блокада синтеза ангиотензина II [19, 20]. Возможные механизмы **влияния эналаприла на ФЭ** изучали в ряде исследований [30, 42–44]. Так, эналаприл устраняет ЭД за счет увеличения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [30]. Сходные эффекты выявлены в исследовании [42]: эналаприл улучшал эндотелиальную функцию аорты у крыс с сахарным диабетом (проба с ацетилхолином) и повышал активность NO-синтазы. В экспериментальном исследовании показано, что эналаприл улучшает эндотелиальную функцию аорты за счет увеличения содержания NO (соотношение нитритов/нитратов), снижения концентрации малонового диальдегида (конечный продукт перекисного окисления липидов), а также усиления активности супероксиддисмутазы (один из основных антиоксидантных ферментов) в сыворотке крови [43]. Эналаприл нормализует ФЭ у крыс с сахарным диабетом, что сопровождается нивелированием повышенного уровня нитротирозина (непрямого маркера пероксинитрита) в гладкомышечных клетках аорты [44].

Таким образом, проведенные за последнее время клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о возможном положительном влиянии ингибиторов АПФ и антагонистов кальция на функцию эндотелия, что может служить

одним из механизмов их органопротективного эффекта. Особый интерес представляет изучение влияния на функцию эндотелия фиксированных комбинаций АГП, поскольку имеющиеся в литературе и наши собственные данные демонстрируют значительное преимущество подобной тактики лечения больных АГ перед монотерапией и раздельным назначением двух АГП. Вместе с тем влияние фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на эндотелийзависимую вазодилатацию практически не изучено, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Список литературы

1. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. 1990. V. 323. P. 27–36.
2. Бувальцев В.И., Камышова Т.В., Снаскакая М.Б., Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции // Клини. фармакол. и тер. 2002. Т. 11. № 5. С. 30–32.
3. Kiowski W. Endothelial function as intermediary endpoint in hypertension: comments // Blood Press. Suppl. 1997. № 2. P. 71–75.
4. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией // Тер. архив. 1998. № 4. С. 15–19.
5. Lip G.Y., Blann A.D., Beevers D.G. Prothrombotic factors, endothelial function and left ventricular hypertrophy in isolated systolic hypertension compared with systolic-diastolic hypertension // J. Hypertens. 1999. V. 17. № 8. P. 1203–1207.
6. Yasujima M. New techniques and laboratory examinations in the detection and evaluation of hypertension // Rinsho Byori. 2001. V. 49. № 3. P. 257–260.
7. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека // Клини. лаб. диагност. 2005. № 6. С. 15–18.
8. Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции // Клинические лекции. 2004. www.cardiosite.ru (дата обращения: 03.08.2010).
9. Kiowski W., Lüscher T.F., Linder L. et al. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor // Circulation. 1991. V. 83. P. 469–475.
10. Danaoglu Z., Kültürsay H., Kayikcioglu M. et al. Effect of statin therapy added to ACE-inhibitors on blood pressure control and endothelial functions in normolipidemic hypertensive patients // Anadolu Kardiyol. Derg. 2003. V. 3. № 4. P. 331–337.
11. Virdis A., Ghiadoni L., Lucarini A. et al. Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effects of long-term treatment // Am. J. Hypertens. 1996. V. 9. № 4. Pt. 1. P. 361–369.
12. Rizzoni D., Muiesan M.L., Porteri E. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. 1997. V. 15. № 2. P. 197–204.
13. Nielsen F.S., Rossing P., Gall M.A. et al. Lisinopril improves endothelial dysfunction in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1997. V. 57. № 5. P. 427–434.
14. Park J.B., Schiffrin E.L. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease // Curr. Hypertens. Rep. 2000. V. 2. № 3. P. 280–288.
15. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. V. 37. № 3. P. 863–870.
16. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. Severity of hypertension affects improved resistance artery endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002. V. 39. № 5. P. 668–676.
17. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. V. 35. № 1. P. 60–66.

18. Mittra S., Singh M. Possible mechanism of captopril induced endothelium-dependent relaxation in isolated rabbit aorta // *Mol. Cell. Biochem.* 1998. V. 183. № 1–2. P. 63–67.
19. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М.: Инсайт, 2001. 86 с.
20. Takase H., Sugiyama M., Nakazawa A. et al. Long-term effect of antihypertensive therapy with calcium antagonist or angiotensin converting enzyme inhibitor on serum nitrite/nitrate levels in human essential hypertension // *Arzneimittelforschung.* 2000. V. 50. № 6. P. 530–534.
21. Hornig B., Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans // *Drugs.* 1997. V. 54. Suppl. 5. P. 42–47.
22. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y. et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension // *Int. J. Cardiol.* 2009. V. 133. № 1. P. 23–31.
23. On Y.K., Kim C.H., Oh B.H. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist on endothelial function in patients with essential hypertension // *Hypertens. Res.* 2002. V. 25. № 3. P. 365–371.
24. Голованова Е.Д., Милягина И.В., Ковалев Д.Ю., Силаева Н.Н. Влияние амлодипина на эндотелиальную дисфункцию, вариабельность сердечного ритма и церебральную гемодинамику у больных артериальной гипертензией // *Вестн. ВоГМУ.* 2007. Т. 2. № 22. С. 31–34.
25. Yang J., Fukuo K., Morimoto S. et al. Pranidipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells // *Hypertension.* 2000. V. 35. № 1. Pt. 1. P. 82–85.
26. Ma J., Kishida S., Wang G.Q. et al. Comparative effects of azelnidipine and other Ca²⁺-channel blockers on the induction of inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. V. 47. № 2. P. 314–321.
27. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология амлодипина (норваска). М.: Универсум Паблишинг, 1998. 47 с.
28. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // *Фарматека.* 2004. № 6. С. 62–72.
29. Pepine C.J., Handberg E., Cooper-De Hoff R. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease // *JAMA.* 2003. V. 290. P. 2805–2816.
30. Небиеридзе Д.В. Клинические исследования, актуальные для врачей поликлиник. Антагонисты кальция в практике врача поликлиники: современный взгляд на проблему // *Справ. поликлинического врача.* 2007. Т. 5. № 4. С. 9–12.
31. Haug C., Voisard R., Baur R. et al. Effect of diltiazem and verapamil on endothelin release by cultured human coronary smooth-muscle cells and endothelial cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. V. 31. Suppl. 1. P. S388–S391.
32. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // *Hypertension.* 2003. V. 41. № 6. P. 1281–1286.
33. Schiffrin E.L., Pu Q., Park J.B. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previous untreated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2002. V. 15. № 2. Pt. 1. P. 105–110.
34. Hirooka Y., Kimura Y., Sagara Y. et al. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* 2008. V. 30. № 3. P. 267–276.
35. Naya M., Tsukamoto T., Morita K. et al. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50. № 12. P. 1144–1149.
36. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 655–677.
37. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (третий пересмотр) // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2008. № 7(6). Прилож. 2.
38. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007. 184 с.
39. Versari D., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients // *Atherosclerosis.* 2009. V. 205. № 1. P. 214–220.
40. Mohler E.R. 3rd, Herrington D., Ouyang P. et al. A randomized, double-blind trial comparing the

effects of amlodipine besylate/benazepril HCl vs amlodipine on endothelial function and blood pressure // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2006. V. 8. № 10. P. 692–698.

41. Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации // *Тер. архив.* 2006. № 5. С. 1–4.
42. Sagach V., Bondarenko A., Bazilyuk O. *et al.* Endothelial dysfunction: possible mechanisms

and ways of correction // *Exp. Clin. Cardiol.* 2006. V. 11. № 2. P. 107–110.

43. Chen S.-X., Song T., Zhou S.H. *et al.* Protective effect of ACE inhibitors on vascular endothelial dysfunction induced by exogenous advanced oxidation protein products in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 584. P. 368–375.
44. Taguchi K., Kobayashi T., Hayashi Y. *et al.* Enalapril improves impairment of SERCA-derived relaxation and enhancement of tyrosine nitration in diabetic rat aorta // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. V. 556. P. 121–128.

Influence of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Calcium Antagonists and Its Combinations on Endothelial Function: Theoretic and Practical Aspects

O.D. Ostroumova, V.A. Dudaev, V.V. Vikentyev, I.V. Khvorostyanaya, O.V. Zhukova, and A.G. Sazonova

Article is dedicated to endothelial function in arterial hypertension. Various data about influence of ACE inhibitors, calcium antagonists and its combinations on endothelial dysfunction in hypertensive patients are presented. Possible mechanisms of positive effect of these antihypertensive groups on endothelial dysfunction are reviewed.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive medications, endothelial dysfunction, fixed antihypertensive combinations, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel antagonists.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство / Под ред. А.Г. Чучалина

Первое в отечественной литературе практическое руководство, посвященное современным методам исследования легочной функции, их применению в повседневной клинической работе. Излагаются физиологические основы каждого метода и особенности интерпретации результатов. Обобщен международный опыт использования и интерпретации различных методов функциональной диагностики легочных заболеваний, в том числе сравнительно мало применяемых в нашей стране, но крайне необходимых при диагностике функциональных тестов: измерение легочных объемов, оценка диффузионной способности легких и силы дыхательной мускулатуры, внелабораторные методы определения толерантности больных с бронхолегочной патологией к физической нагрузке и т.п. Особую ценность придают руководству собственные клинические наблюдения авторов. 192 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, а также для специалистов по функциональной диагностике.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.