

Влияние периндоприла и гидрохлортиазида на эндотелий-зависимую вазодилатацию и активность ангиотензин-превращающего фермента у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Т.В. Апарина, А.Н. Бритов, О.А. Гомазков*, О.Н. Якименко, Т.В. Эктова, Э.А. Дилакян*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава; *Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Москва, Россия

Perindopril and hydrochlorthiazide effects on endothelium-dependent vasodilatation and angiotensin-converting enzyme activity in patients with mild to moderate arterial hypertension

T.V. Aparina, A.N. Britov, O.A. Gomazkov*, O.N. Yakimenko, T.V. Ektova, E.A. Dilakyan*

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; * V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia.

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность, влияние на эндотелиальную функцию (ЭФ) и активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 12-недельной терапии периндоприлом (ПР) и гипотиазидом (ГТ) у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ).

Материал и методы. В исследование включены 20 мужчин (средний возраст $48,8 \pm 8,4$ года) с мягкой (МАГ) и умеренной АГ (УАГ). Антигипертензивная эффективность оценивалась при измерении АД по методу Короткова и по результатам суточного мониторирования АД (СМ АД). Состояние ЭФ определялось по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (ПРГ).

Результаты. По данным традиционного измерения АД удалось достичь его целевого уровня $<140/90$ мм рт. ст. на фоне монотерапии ПР в 75% случаев, а на фоне монотерапии ГТ в 65% случаев. По данным СМ АД выявлена большая эффективность ПР по сравнению с ГТ. На фоне монотерапии ПР и ГТ более выраженный антигипертензивный эффект имел место у больных УАГ ($p=0,06$). Монотерапия ПР вызвала некоторое увеличение ЭЗВД у больных УАГ (на 10%, недостоверно) и не приводила к значимым изменениям ЭЗВД у пациентов с МАГ. Лечение ГТ достоверно увеличивало ЭЗВД на 24% у больных МАГ (с 7,13 до 9,18) и повышало ее на 54% (с 6,52 до 10,02) при УАГ. Терапия ПР существенно снижала активность фермента в группе с исходно высокой активностью АПФ до 28,1 нмоль/мин.мл (-43%, $p<0,01$) и практически не влияла в группе с его исходно низкой активностью (снижение до 21,16 нмоль/мин.мл, нд). Лечение ГТ достоверно не меняло активность АПФ у пациентов обеих подгрупп.

Заключение. Антигипертензивное действие ПР и ГТ сопряжено с коррекцией ЭЗВД. Антигипертензивная эффективность ПР и ГТ зависит от уровня исходной активности АПФ. Применение обоих препаратов для коррекции АД равно оправданно у пациентов с низкой активностью АПФ, тогда как ПР оказывается более предпочтительным для больных с исходно высокой активностью АПФ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелий-зависимая вазодилатация, активность ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. During 12-week perindopril (PR) and hypothiazide (HT) therapy, to study its antihypertensive efficacy, as well as its influence on endothelial function (EF) and angiotensin-converting enzyme (ACE) serum activity, in patents with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The study included 20 males (mean age 48.8 ± 8.4 years) with mild to moderate AH. Antihypertensive efficacy was assessed during office BP measurement (Korotkoff method) and 24-hour blood pressure monitoring (BPM). EF was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) during reactive hyperemia test (RHT).

Results. According to office BP measurements, target BP level ($<140/90$ mm Hg) was achieved in 75% patients on PR monotherapy, and 65% on HT monotherapy. According to 24-hour BPM, PR influenced BP levels more

beneficially than HT. During PR and HT monotherapy, antihypertensive effect was more pronounced in patients with moderate AH ($p=0.06$). PR monotherapy caused some EDVD increase in patients with moderate AH (by 10%; NS), but did not affect EDVD in individuals with mild AH. HT treatment substantially increased EDVD in patients with mild AH (by 24%, from 7.13 to 9.18) and even more in participants with moderate AH (by 54%, from 6.52 to 10.02). PR therapy significantly reduced ACE activity, increased at baseline, to 28.1 nmol/min • ml (-43% , $p<0.01$). In patients with initially low ACE activity, it remained at the same level (reduction to 21.16 nmol/min • ml, NS). HT treatment did not affect this parameter in participants with low or high initial ACE activity.

Conclusion. PR and HT antihypertensive effects were associated with EDVD correction. PR and HT antihypertensive efficacy depended on baseline ACE activity. Both drugs could be used for BP correction in individuals with low ACE activity; for patients with initially high ACE activity, PR is more effective.

Key words: Arterial hypertension, endothelium-dependent vasodilatation, angiotensin-converting enzyme activity.

Нарушение эндотелиальной функции (ЭФ) служит одной из главных причин развития сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ) различного генеза. Впервые нарушение эндотелий-зависимой дилатации сосудов (ЭЗВД) при АГ продемонстрировали Konichi M, et al. 1983 [1]. Основным фактором этих расстройств оказывается нарушение баланса эндогенных химических регуляторов, синтезируемых в клетках эндотелия и секретируемых в кровяное русло. В рамках современных представлений коррекция эндотелиальных расстройств является одной из целей антигипертензивной терапии [2]. Ответ эндотелия на увеличение скорости кровотока лежит в основе метода оценки его функции с помощью пробы с поток-зависимой вазодилатацией.

В ряду нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), существенную роль играет система ангиотензина, благодаря его функциональной сопряженности со многими эндотелиально-сосудистыми регуляторами. Ангиотензин II (АТ II) — мощный вазоконстриктор, одновременно является стимулятором образования свободных радикалов, в частности супероксид-анионов, которые инактивируют оксид азота (NO). АТ II влияет на систему крови: активация макрофагов под его воздействием способствует агрегации тромбоцитов; стимуляция ингибитора I активатора плазминогена непосредственно ведет к формированию ЭД. Во-вторых, повышенная активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), участвуя в деградации брадикинина, приводит к нарушению синтеза эндотелий-продуцируемых факторов вазодилатации, в первую очередь NO — наиболее значимого регулятора эндотелиально-вазальной системы. Брадикинин опосредует большое количество антипролиферативных, антитромботических реакций и, по-видимому, является даже более предпо-

читательным субстратом для АПФ [3]. Поэтому особое место среди антигипертензивных препаратов занимают ингибиторы АПФ (ИАПФ), которые помимо ослабления неблагоприятных воздействий АТ II, способствуют благоприятной активации эндотелиальных клеток брадикинином, что в итоге приводит в действие целый спектр эндотелиальных медиаторов.

Использование ИАПФ, в частности эналаприла, у больных эссенциальной АГ (ЭАГ) улучшает ЭЗВД, контролируемую на фоне ацетилхолиновой пробы [4].

Нивелирование активности АТ II в результате торможения его синтеза ИАПФ эналаприлом или антагонистом АТ₁ рецепторов лозартаном у пациентов с ЭАГ и нарушенной чувствительностью к инсулину, также подтвердило улучшение ЭФ и индекса инсулиновой активности (ИИА) [5]. Блокатор АТ₁ рецепторов ирбесартан, длительно назначаемый пациентам с ЭАГ, приводил к улучшению как ЭЗВД, так и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД). Этот эффект улучшал высвобождение NO из эндотелия и снижал содержание пептида эндотелина-1 в крови [6]. В то же время лечение больных мягкой (МАГ) и умеренной АГ (УАГ) другим ИАПФ рамиприлом увеличивало диаметр плечевой артерии (ДПА), не влияя, однако, на величину ЭНЗВД и активность эндотелина-1 [7]. Эти данные свидетельствуют в целом о положительной роли препаратов, регуляторов активности АТ II, в коррекции ЭД и васкулярной защите. Известно, что ряд других антигипертензивных средств, не связанных с прямым влиянием на активность ангиотензина, также могли корректировать связанные с АГ нарушения ЭФ. Терапия блокатором β_1 -адренорецепторов небивололом, увеличивала ЭЗВД и снижала активность NO-синтазы у пациентов с МАГ и УАГ. В то же время небиволол обладает способностью стимулировать

синтез NO, в отличие от других β_1 -адреноблокаторов [8]. Получены данные о способности антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [9,10] и дилтиазема улучшать ЭФ [11].

Препаратами первой линии в лечении АГ считают тиазидовые диуретики, основным антигипертензивным механизмом которых является блокада реабсорбции Na^+ . Существуют данные о возможном влиянии тиазидовых диуретиков на ЭФ: они повышали NO-синтазу в почечных сосудах в экспериментальном исследовании на крысах [12], однако в клинических работах, в частности гидрохлортиазид не оказывал никакого влияния на ЭЗВД ПА у пациентов с АГ [13]. Индапамид, помимо мочегонного эффекта за счет снижения Na^+ в стенке артерий, оказывает прямое вазодилатирующее действие, регулируя поступление Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, а также способствует увеличению синтеза простагландина E_2 в почках и PGI_2 в эндотелии [14]. Существуют данные о повышении биодоступности NO путем подавления его распада на фоне лечения индапамидом [15,16] и об увеличении ЭЗВД на фоне терапии фуросемидом [17]. При этом остается вопрос: является ли изменение ЭФ в ходе терапии диуретиками результатом снижения АД или это происходит из-за прямого их влияния на механизмы высвобождения и метаболизма NO, либо непосредственно на сосудистую реактивность.

В настоящей работе было проведено сравнительное исследование влияния терапии ИАПФ периндоприлом (ПР) и тиазидовым диуретиком гипотиазидом (ГТ) на изменения гемодинамических показателей, ЭФ и активность АПФ у пациентов с МАГ и УАГ.

Материал и методы

В исследование включены 20 мужчин в возрасте от 38 до 62 лет (средний возраст $48,8 \pm 8,4$) с МАГ и УАГ (САД 140-179 мм рт.ст., ДАД 90-114 мм рт.ст.). До включения в исследование пациенты не получали постоянной антигипертензивной терапии, или она была отменена за 2 недели до включения. В исследование не вошли пациенты, имеющие вторичные формы АГ, сахарный диабет (СД), заболевания почек и печени с нарушением их функции, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), требующими дополнительной медикаментозной коррекции.

Пациентам последовательно, с учетом 2-недельного «отмывочного периода» между препаратами, были назначены ИАПФ ПР в дозе 4-8 мг/сут. или ГТ в дозе 25-50 мг/сут. Длительность терапии каждым из препаратов составила 12 недель. После 4 недель терапии каждым из препаратов при недостаточном снижении АД пациен-

там назначали комбинированное лечение ПР + ГТ в выше указанных дозах. Исходно и через 12 недель терапии измерялось систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) по методу Короткова, выполнялись суточное мониторирование АД (СМ АД) и ультразвуковая доплерография ПА.

ЭФ оценивали по изменению ЭЗВД — по реакции на реактивную гиперемию согласно методике, описанной Celestajer DS, et al. 1992 [18]. Для измерения ДПА использовали линейный датчик 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acusson 128x10». За норму принимали увеличение ДПА в ответ на пробу с реактивной гиперемией на 10% и более по сравнению с исходным.

Для определения активности АПФ в сыворотке крови использовался модифицированный метод Н.В.Комиссаровой с соавт. 1972 [19]. Уровень удельной активности АПФ определялся по гидролизу гиппурил-гистидил-лейцина.

Результаты обработаны согласно правилам вариационной статистики. Достоверность средних величин показателей и их изменений на фоне применявшейся терапии были оценены с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты

Изменения АД при лечении пациентов ПР и ГТ. При оценке антигипертензивной эффективности препаратов оказалось, что из 20 пациентов, которым на первом этапе исследования назначалась монотерапия ПР, снижения АД по данным традиционного измерения до 140/90 мм рт.ст. и ниже удалось достичь у 15 больных. 5 пациентам, ввиду недостаточной антигипертензивной эффективности терапии ПР к концу первого месяца от начала приема препарата, был добавлен ГТ. После «отмывочного» периода 15 пациентам, ранее получавшим монотерапию ПР, была назначена монотерапия ГТ. 2 больным этой подгруппы к концу первого месяца от начала приема ГТ, также ввиду недостаточной антигипертензивной эффективности монотерапии, был добавлен ПР. К концу «отмывочного» периода отмечалось неполное восстановление исходных величин АД. Однако различие исходного АД и уровня АД после «отмывочного» периода было несущественным.

Таким образом, по данным традиционного измерения АД удалось достичь его целевого уровня $<140/90$ мм рт.ст. на фоне монотерапии ПР в 75% случаев, а на фоне монотерапии ГТ в 65% случаев. При оценке антигипертензивной эффективности препаратов по данным СМ АД выявлена большая эффективность ПР по сравнению с ГТ в отношении САД и ДАД.

При делении общей группы пациентов на подгруппы с МАГ и УАГ значимых различий в динамике АД на фоне лечения каждым из препаратов не отмечалось, за исключением более

выраженного снижения среднесуточного ДАД на фоне терапии ПР у лиц с МАГ: снижение на 12,4% у больных МАГ vs 9,8% у пациентов с УАГ при СМ АД ($p<0,05$) (рисунок 1). Эти результаты, однако, не совпадают с данными традиционного измерения АД, когда имела место противоположная картина: снижение ДАД на 8,5% у больных МАГ vs 12,8% у лиц с УАГ (различия недостоверны). В целом, при оценке динамики АД по данным традиционного измерения, также отмечалась большая эффективность ПР по сравнению с ГТ. При этом на фоне монотерапии ПР и ГТ более выраженный антигипертензивный эффект имел место у больных УАГ ($p=0,06$).

Изменения ЭФ при лечении ПР или ГТ. Деление общей группы пациентов с АГ на больных с нормальной ($>10\%$) и нарушенной ($<10\%$) ЭФ показало, что исходно до лечения значения ЭФ, выраженные в проценте прироста ДПА в ответ на реактивную гиперемию, составили: «нормальная» — 11,3% и «нарушенная» — 5,9%.

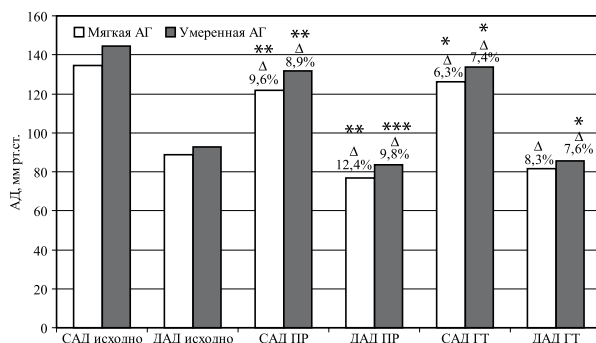
Лечение антигипертензивными препаратами показало, что в группе с нарушенной ЭФ монотерапия ПР увеличила ЭФ на 29% (с 5,9 до 7,6) и при монотерапии ГТ у этих же больных на 78% (с 5,9 до 10,5). В группе пациентов с исходно «нормальной» ЭФ терапия обоими препаратами не вызвала достоверных изменений. Таким образом, независимо от вида терапии она улучшала показатели ЭФ у пациентов с исходным ее нарушением (рисунок 2).

При разделении всей группы больных на подгруппы с МАГ и УАГ достоверных различий в состоянии ЭФ, а именно в показателях ЭЗВД до назначения терапии выявлено не было. Монотерапия ПР вызывала некоторое увеличение ЭЗВД

у больных УАГ (на 10%, недостоверно) и не приводила к значимым изменениям ЭЗВД у пациентов с МАГ. Таким образом, после лечения ПР отмечалось некоторое выравнивание уровней ЭЗВД у больных МАГ и УАГ, хотя в целом до терапии (7,1 и 6,5, соответственно) и после нее (6,9 и 7,2, соответственно), значения ЭЗВД оставались ниже нормы (увеличение ДПА на 10% и $>$) принятой у здоровых людей. Лечение ГТ достоверно увеличивало ЭЗВД на 24% у больных МАГ (с 7,13 до 9,18) и еще более значительно ее повышало на 54% у больных УАГ (с 6,52 до 10,02). Таким образом, значения ЭЗВД после терапии ГТ приближаются к границе нормы ЭФ (рисунок 3).

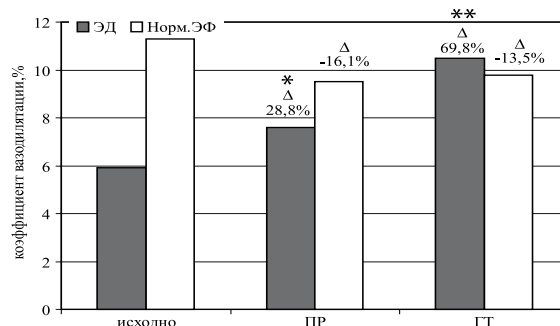
Изменения активности АПФ при лечении пациентов ПР или ГТ. При исходном делении пациентов на подгруппы с высокой и низкой активностью АПФ (50,92 нмоль гис-лей/мин.мл и 25,78 нмоль гис-лей/мин.мл, соответственно) выяснилось, что терапия ПР существенно снижала активность фермента в группе с высокой активностью АПФ до 28,1 нмоль/мин.мл (-43% , $p<0,01$) и практически не влияла на активность АПФ в группе с его исходно низкой активностью (снижение до 21,16 нмоль/мин.мл, недостоверно). Лечение ГТ достоверно не изменяло активность АПФ у пациентов обеих подгрупп исходной активности фермента, хотя зафиксировано снижение его активности на 15% в группе с высокой активностью фермента и на 0,5% в группе с низкой активностью.

После 2-недельного «отмывочного» периода наблюдалось восстановление активности АПФ в группе с исходно высокой активностью; в группе с исходно низкой активностью АПФ это восстановление носит экспрессивный характер, в результате чего активность



Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,005$, *** — $p<0,001$; $\Delta\%$ — степень изменения показателя в %.

Рис. 1 Динамика среднесуточного АД по данным СМ АД на фоне терапии ПР и ГТ.



Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,001$; $\Delta\%$ — степень изменения показателя в %.

Рис. 2 Влияние терапии ПР и ГТ на ЭЗВД в зависимости от ее исходного значения.

АПФ почти вдвое превышает исходную (до терапии ПР). При последующей терапии ГТ активность АПФ сохраняет высокие значения в обеих подгруппах — с исходно высокой или низкой активностью фермента, превышая значения 40 единиц (рисунок 4).

Таким образом, налицо тормозящее влияние АПФ на действие терапии ПР, которое достоверно выражено только у больных с исходно высокой активностью фермента, и незначительное влияние на активность АПФ терапии ГТ.

Обсуждение

Полученные результаты настоящего исследования позволяют констатировать, что, несмотря на определенные различия в исходных (до применения препаратов) значениях САД и ДАД, у пациентов с МАГ и УАГ 3-месячная терапия каждым из препаратов (ПР или ГТ) имела в целом сходные величины снижения АД в каждой подгруппе.

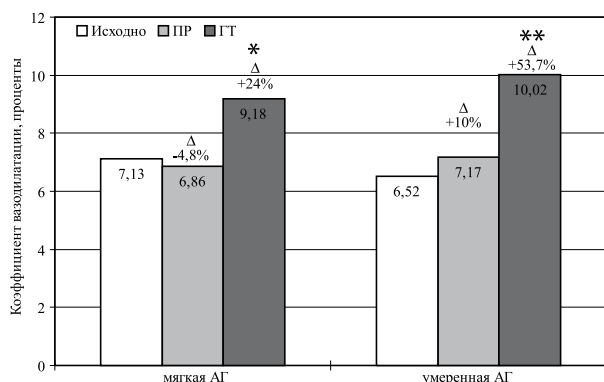
По данным СМ АД изначально САД у пациентов с исходно высокой и низкой активностью АПФ достоверно отличался — $135,9 \pm 8,4$ мм рт.ст. и $145,2 \pm 10,4$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Исходное ДАД у пациентов тех же подгрупп достоверно не отличалось. Аналогичные различия в исходных уровнях САД и ДАД отмечали и по данным традиционных измерений АД. Однако у пациентов с высокой активностью АПФ снижение САД по данным СМ АД после терапии ПР составило 8,5% ($p < 0,01$), а после терапии ГТ — 2,6% (недостоверно). Уровень АД после «отмывочного» периода не достигал исходных величин, вероятно, вследствие остаточного эффекта изменения активности тканевого АПФ [20], поэтому динамика

АД после терапии ГТ оказалась недостоверной. Монотерапия ПР и ГТ у больных с исходно низкой активностью АПФ оказывала примерно равное влияние на снижение АД — со 145,2 до 121,6 мм рт.ст. ($p < 0,005$), т.е. на 16,2% и, соответственно, со 145,2 до 125 мм рт.ст. или на 13,7% ($p < 0,01$) (таблица 1).

Таким образом, эффективность лечения связана с уровнем исходной активности АПФ у пациента и не зависит от вида антигипертензивной терапии ПР или ГТ. Ранее у пациентов с МАГ и УАГ и инсулинорезистентностью (ИР) было установлено, что уровень активности АПФ коррелирует с ИР, а терапия моксонидином или эналаприлом имеет различную эффективность у больных с исходно разной активностью фермента [20,21].

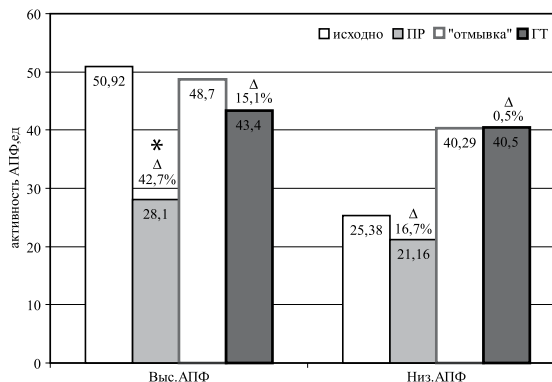
При делении больных на подгруппы с высоким и низким уровнем ЭФ выяснилось, что монотерапия ПР положительно влияла на значения ЭЗВД в группе с исходно низкой ЭФ и мало влияла на этот показатель в группе с исходно высокой ЭФ. Монотерапия ГТ еще более улучшала уровень ЭЗВД, приближая его к показателям здоровых людей. Эффект ГТ в отношении коррекции ЭФ был особенно значителен при отдельном рассмотрении групп больных МАГ и УАГ: прирост ЭФ составлял +24% и +53,7% соответственно. Таким образом, лечение антигипертензивными препаратами (ПР и ГТ) существенно влияет на коррекцию ЭФ, повышая ее до величин «нормы».

Прослеживается определенная корреляция между изменениями ЭФ, обусловленными терапией и содержанием АПФ в сыворотке крови пациентов. У больных с высокой активностью АПФ применение ПР и ГТ



Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$; $\Delta\%$ — степень изменения показателя в %.

Рис. 3 Влияние терапии ПР или ГТ на ЭЗВД у больных МАГ и УАГ.



Примечание: * — $p < 0,001$; $\Delta\%$ — степень изменения показателя в %.

Рис. 4 Динамика активности АПФ на фоне монотерапии ПР и ГТ в зависимости от исходной активности АПФ.

Таблица 1

Динамика САД и ДАД по данным СМАД в зависимости от исходной активности АПФ

	САД исходно	ДАД исходно	САД ПР	ДАД ПР	САД ГТ	ДАД ГТ
Группа в целом	140,5±9,9	91±6,1	125,5±7,8	79,73±6,5	132,2±14	83,9±10,1
Выс. АПФ	135,9±8,4	90,9±3,6	124,4±9	80,7±5,6	133,1±13,4	86,9±8,1
Низ. АПФ	145,2±10,4	92,6±7,6	121,6±5,2	76±8,4	125,3±14,2	78,3±12,2

Таблица 2

Динамика ЭФ в зависимости от исходной активности АПФ на фоне терапии ПР и ГТ

	Коэффициент вазодилатации исходно	Коэффициент вазодилатации, ПР	Δ %	Коэффициент вазодилатации, ГТ	Δ %
Вся группа	6,8±2,7	7,1±2,2	4,4%	9,5±3,7	39,7%
АПФ, выс. активность	6,85±1,7	7,29±2,3	6%	8,18±2,6	19,4%
АПФ, низ. активность	6,38±3,6	7,28±2,9	14,1%	10,68±5,2	67,3%

Примечание: Δ % - степень изменения показателя в %.

увеличивало ЭЗВД на 6,0% и 19,4%, соответственно (недостаточно). Однако у больных с исходно низкой активностью АПФ прирост ЭЗВД после терапии ПР составляет 14,1% (недостаточно) и более значительный — 67,3% ($p<0,05$) после применения ГТ (таблица 2).

Информация последних лет анализирует представления о биохимических механизмах нарушения ЭФ, постулируя роль эндотелия как предиктора и маркера кардиоваскулярных нарушений различного генеза [3,22–24]. В этом перечне последовательно просматриваются изменения системы NO и сопряженных с ней пептидов — эндотелина-1, АТ II и фактора фон Виллебранда [25]. Эксперименты, выполненные на культуре сосудистых клеток, показали, что АТ II является стимулятором образования свободных радикалов, которые, инактивируя синтез NO, ведут к нарушению NO-опосредуемой сосудистой вазодилатации [26].

Современная терапия предлагает воздействовать на различные звенья этого комплекса патологических, химических процессов в эндovasкулярной системе через использование ИАПФ [7,27], антагонистов АТ₁ [6,28,29]. Однако, поскольку конечной причиной ЭД оказывается окислительный стресс, коррекция таких нарушений может предполагать назначение препаратов достаточно широкого профиля. В этом списке могут оказаться вещества, фармакологическая активность которых непосредственно связана с нивелированием действия ангиотензиновой системы, так и препараты

иного фармакологического механизма: β-адреноблокаторы — небиволол и карведилол, или тиазидный диуретик — гипотиазид.

Приведенный выше анализ результатов предлагает дифференцированный подход к больным МАГ и УАГ в соответствии с функциональной, обусловленной уровнем эндотелиальной функции, и исходной активностью АПФ. Эти показатели, исследуемые до назначения систематической антигипертензивной терапии, отражают индивидуальную специфику пациента и, соответственно, могут служить основой для использования соответствующей этому показателю терапии.

Выводы

Антигипертензивное действие ПР и ГТ сопряжено с коррекцией ЭЗВД. Эта коррекция была более выраженной на фоне монотерапии ГТ, особенно у больных с исходно низкой активностью АПФ.

Для ПР механизм коррекции ЭЗВД связан непосредственно с торможением активности АПФ (вследствие чего увеличивается и показатель ЭЗВД), а для ГТ с иным механизмом, однако, также приводящим к увеличению ЭЗВД.

Антигипертензивная эффективность ПР и ГТ связана с уровнем исходной активности АПФ. Применение обоих препаратов для коррекции АД является равно оправданным у пациентов с низкой активностью АПФ, тогда как применение ПР оказывается более предпочтительным для больных с исходно высокой активностью фермента.

Литература

1. Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension* 1983; 5: 881-6.
2. Santoso T. Improvement of endothelial dysfunction as a surrogate endpoint in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(3): 227-9.
3. О.А.Гомазков. Пептиды в кардиологии. Москва «Материк альфа» 2000.
4. On YK, Kim CH, Oh BH, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25(3): 365-71.
5. Tezcan H, Yavuz D, Toprak A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4(2): 119-23.
6. Bragulat E, Larrousse M, Coca A, de la Sierra A. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60(4): 191-6.
7. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. Вазопротекция при гипертонической болезни: влияние рамиприла на функциональное состояние плечевой артерии. *Кардиология* 1998; 6: 44-7.
8. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертонией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
9. Berkels R, Roesen R, Bartels H, et al. Nisoldipine increases the bioavailability of endothelial NO. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol* 2000; 364(2): 110-6.
10. Luscher TF, Barton M. Biology of endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20(11 Suppl 2): 3-10.
11. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 606-9.
12. Ohlstein EN, Brooks DP, Feurstein GZ, Ruffolo RR. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55(5): 244-51.
13. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 575-80.
14. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84(Suppl. 1B): 10-4.
15. Junquero DC, Schini VB, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinin in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122(4 Pt 2): 1204-9.
16. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Related effects of indapamide on endothelium-dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65(17): H6-10.
17. Muhlen BV, Millgard J, Lind L. Effects of digoxin, furosemide, enalaprilat and metoprolol on endothelial function in young normotensive subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28(5-6): 381-5.
18. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
19. Комиссарова Н.В., Симс В-Э., Гомазков О.А. Вещество П ингибирует активность ангиотензин-конвертирующего фермента в сыворотке крови человека. *Бюлл эксперим биол мед* 1982; 6: 3-5.
20. Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Е.А. и др. Значение исходного уровня активности ангиотензин-превращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. *РКЖ* 2001; 1: 53-7.
21. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Небиеридзе Д.В., Гомазков О.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении метаболического синдрома. *Вопр мед хим* 2000; 5: 509-10.
22. Berkenboom G. Vascular endothelium: target organ of cardiovascular pathologies. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1999; 48(9-10): 643-6.
23. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90(10C): 40L-8.
24. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: what is the link? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S45-9.
25. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16(8): 557-62.
26. Wattanapitayakul SK, Weinstein DM, Holycross BJ, Bauer JA. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders. *FASEB J* 2000; 14(2): 271-8.
27. 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; 39(5): 668-76.
28. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Кардиология* 2002; 42(3): 35-9.
29. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(2): 123-8.

Поступила 07/10-2004