

## Разработка подходов к лечению артериальной гипертензии с учетом возможных путей образования ангиотензина II

Н.М. Чихладзе, Н.В. Лебедева, Л.А. Белова, Г.Н. Литонова, Е.Б. Яровая, И.Е. Чазова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

### Developing approaches to treating arterial hypertension in regard to possible pathways of angiotensin II synthesis

N.M. Chikhladze, N.V. Lebedeva, L.A. Belova, G.N. Litonova, E.B. Yarovaya, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia.

**Цель.** Изучить характер антигипертензивного эффекта терапии блокатором АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов эпросартаном в сопоставлении с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом в зависимости от доминирующего пути образования ангиотензина II (АТ II) у больных артериальной гипертензией (АГ) с различным функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

**Материал и методы.** Обследованы 54 больных АГ с определением параметров РААС и активности химазы в покое и после проведения ортостатической и каптоприловой проб. 38 из 54 больных были включены в открытое, сравнительное исследование в двух перекрестных группах с назначением либо эпросартана, либо эналаприла. Антигипертензивный эффект оценивался через 8 недель терапии по величине клинического артериального давления (АД) и результатам суточного мониторирования (СМ) АД.

**Результаты.** Предложены опорные критерии для суждения о преобладающем пути образования АТ II: характер антигипертензивной реакции на фоне пробы с каптоприлом и исходный базальный уровень активности химазы плазмы. При оценке эффективности терапии эпросартаном и эналаприлом установлено, что оба препарата оказывали достоверный и сопоставимый антигипертензивный эффект с доминирующим влиянием эпросартана на пульсовое АД. Терапия эпросартаном была более эффективной у больных с низкорениновыми формами АГ. Эналаприл был достоверно менее эффективным по сравнению с эпросартаном у больных с альтернативным химазозависимым путем образования АТ II.

**Заключение.** Критериями при определении преобладающего пути образования АТ II у больных АГ могут служить степень снижения АД при пробе с каптоприлом и исходный уровень активности химазы плазмы крови. Терапия эпросартаном более эффективна у больных с низкорениновыми формами АГ, а также при тяжелой АГ, что, вероятно, обусловлено его влиянием на альтернативный путь образования АТ II.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пути образования ангиотензина II, эпросартан, эналаприл.

**Aim.** To study antihypertensive effects of AT<sub>1</sub>-receptor blocker eprosartan and ACE inhibitor enalapril, in regard to leading pathway of angiotensin II (AT II) synthesis among arterial hypertension (AH) patients with various functional status of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

**Material and methods.** In total, 54 AH patients were examined. RAAS parameters and chymase activity were measured at rest and after orthostatic and captopril tests. Thirty-eight out of 54 patients were included into an open comparative cross-over two-group study, being administered eprosartan or enalapril. Antihypertensive effect was assessed after 8 weeks of treatment, by office blood pressure (BP) levels and 24-hour BP monitoring (BMP) results.

**Results.** Basic criteria for identifying leading AT II synthesis pathway were proposed: antihypertensive reaction type in captopril test and baseline level of plasma chymase activity. Assessing eprosartan and enalapril treatment efficacy, it turned out that both agents had significant, similar antihypertensive effects, with eprosartan's dominating influence on pulse BP. Eprosartan therapy was more effective in low-renin AH patients. Enalapril was less effective than eprosartan in patients with alternative, chymase-dependent pathway of AT II synthesis.

© Коллектив авторов, 2005  
Тел.: (495) 414-65-04  
e-mail: novella.cardio@mail.ru

**Conclusion.** Leading pathways of AT II synthesis in AH patients might be BP reduction in captopril test and baseline level of plasma chymase activity. Eprosartan therapy was more effective in low-renin and severe AH, that might be linked to its effects on alternative pathway of AT II synthesis.

**Key words:** Arterial hypertension, angiotensin II synthesis pathways, eprosartan, enalapril.

Выбор оптимальной медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) сопряжен с необходимостью анализа функционального состояния ряда гуморальных факторов, участвующих в регуляции уровня артериального давления (АД). Ведущая роль в этом процессе отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Основной эффекторный пептид этой системы – ангиотензин II (АТ II), связываясь со специфическими рецепторами в органах и тканях, опосредует разнообразные гемодинамические эффекты ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в первую очередь – вазоконстрикцию, а также активирует другие прессорные гормоны: катехоламины, альдостерон, вазопрессин и др.

Образование АТ II происходит двумя путями: классическим – основным, с участием ренина и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также альтернативным, с участием сериновых АТ II-образующих протеаз – химазы, тканевого активатора пламиногена, катепсина G. Классический и альтернативный пути образования АТ II могут сосуществовать в одних и тех же тканях. В настоящее время альтернативный (химазозависимый) путь образования АТ II обнаружен в сосудах, сердце и почках [1].

До настоящего времени клинические исследования, направленные на выявление преобладающего пути образования АТ II у больных АГ не проводились, и при подборе антигипертензивной терапии эти данные не учитывались. Необходимость эффективного применения лекарственных препаратов, подавляющих вазоконстрикторное действие АТ II, диктует необходимость обоснованного выбора конкретного класса лекарств, особенно у пациентов с различным функциональным состоянием РААС.

До недавнего времени при активации РАС у больных АГ предпочтение отдавалось препаратам из группы ингибиторов АПФ (ИАПФ). Вместе с тем, применение препаратов нового поколения – блокаторов АТ II, обладающих высокой селективностью к рецепторам типа АТ<sub>1</sub>, может иметь ряд преимуществ. В отличие от ИАПФ, которые не влияют на независимый

от АПФ путь образования АТ II, препараты этой группы оказывают более специфическое действие на РАС и устраняют эффекты АТ II независимо от пути его образования. Для суждения о возможности применения блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов у больных не только с активацией, но и с супрессией РАС необходимы клинические исследования, обосновывающие целесообразность определенного терапевтического подхода.

Цель исследования – изучение характера антигипертензивного эффекта на фоне терапии блокатором АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (БАР) эпросартаном (Теветен<sup>®</sup>, Солвей Фарма, Германия) в сопоставлении с ИАПФ эналаприлом в зависимости от доминирующего пути образования АТ II у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС.

## Материал и методы

Обследованы 54 больных АГ: 22 женщины и 32 мужчины в возрасте 19–54 лет (средний возраст 39,7±1,9) с мягкой, умеренной и тяжелой АГ согласно классификации ВНОК 2004г [2]. Больные обследовались в условиях стационара в отделе системных гипертензий Института кардиологии им. А.Л.Мясникова. У 30 больных диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ), у 24 – вторичная АГ, из них у 21 – на фоне хронического пиелонефрита с достаточной суммарной функцией почек, вне обострения воспалительного процесса, а у 3 больных – АГ, связанная с идиопатическим гиперальдостеронизмом.

**Критерии исключения.** Ранее было показано, что активность химотрипсиноподобных протеиназ может значительно повышаться при наличии активного воспалительного процесса, а также при атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарном диабете (СД) [3]. Поэтому, для исключения возможного влияния сопутствующих заболеваний на активность химазы плазмы были определены следующие критерии исключения: наличие атеросклероза, ИБС, признаков недостаточности кровообращения, нарушение азотовыделительной функции почек, СД; обострение следующих хронических заболеваний: бронхиальная астма, хроническая пневмония, хронический пиелонефрит, хронический холецистит.

В исследовании не участвовали пациенты при наличии указаний на перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев, а также с вторичными формами АГ, подлежащими хирургической коррекции.

Всем больным исследовались параметры РААС и активность химазы в условиях покоя и после проведения проб: ортостатической – после часа ходьбы, и каптоприловой – через 60 минут после приема 25 мг каптоприла ре

ос, исследовались уровни активности ренина (АРП), концентрации альдостерона (КАП), АПФ, АТ II и активности химазы. Проба с каптоприлом оценивалась как положительная при снижении среднего АД на  $\geq 10\%$  от исходного уровня.

38 из 54 больных были включены в открытое, сравнительное исследование в двух перекрестных группах с назначением либо БАР эпросартана в дозе 600 мг один раз в сутки, либо ИАПФ эналаприла в дозе 10-40 мг 2 раза в сутки с двухнедельным «отмывочным» периодом при переходе с одного препарата на другой. Терапия проводилась в амбулаторных условиях. Через 4 и 8 недель лечения оценивался антигипертензивный эффект указанных препаратов.

Эффективность антигипертензивной терапии определяли по результатам клинического измерения АД методом Н.С. Короткова в клиностазе через 4 и 8 недель терапии, а также методом суточного мониторирования (СМ) АД через 8 недель лечения. При отсутствии снижения АД до целевого уровня  $< 140/90$  мм рт.ст. через 4 недели к терапии присоединяли гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Критерием эффективности, по данным клинического АД, было достижение целевого уровня АД:  $< 140/90$  мм рт.ст. или снижение систолического АД (САД) на 15% от исходного уровня; по данным СМАД – снижение среднесуточного САД  $\geq 10$  мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД)  $\geq 5$  мм рт.ст.

**Методы исследования параметров РААС и активности химазы в плазме крови.** КАП и АРП определяли методом радиоиммунного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы «Immunotek» (Чехия), АТ II – с помощью коммерческих наборов фирмы «Bulmap» (Швейцария). При определении концентрации АПФ плазмы крови использовался твердофазный иммуноферментный метод [4]. Активность химотрипсиноподобных протеиназ (химазы) определяли в образцах ЭДТА- и гепаринизированной плазмы крови спектрофотометрическим методом [5].

СМАД выполняли с помощью неинвазивных портативных аппаратов ТМ 2430 (Япония). Осуществлялись автоматическое измерение и сохранение в памяти величин АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на протяжении 24 часов с интервалом 30 мин. днем (с 6 до 23 часов) и 60 мин. ночью (с 23 до 6 часов).

**Методы статистического анализа.** При статистической обработке результатов исследования использовали статистические программы GraphPad InStat (США), STATISTICA. v 6.0. Результаты для исследуемых показателей представлены в виде  $M \pm m$ . Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью одного из критериев: Шапиро-Вилка или  $\chi^2$  Пирсона. В связи с этим, в зависимости от выбранной статистической модели, использовались как параметрические, так и непараметрические методы для проверки выдвигаемых в работе гипотез. Из параметрических методов использовались парный и непарный t-критерий Стьюдента для двух парных или непарных выборок, соответственно, а также дисперсионный анализ для непарного сравнения нескольких выборок (ANOVA). Для оценки различий между двумя или несколькими независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни и, соответственно, аналог дисперсионного анализа – метод Крускала-Уоллиса. Влияние препаратов на АД оценивали с помощью парного непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В ходе изучения подходов к выявлению доминирующего пути образования АТ II всем 54 больным АГ проводили пробу с ИАПФ каптоприлом. Через 60 мин. после перорального приема каптоприла в среднем по группе отмечалось достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение САД – со  $165 \pm 4$  мм рт.ст. до  $142 \pm 4$  мм рт.ст. и ДАД – с  $98 \pm 2$  мм рт.ст. до  $85 \pm 2$  мм рт.ст. При этом у 39 из 54 (72%) больных степень снижения среднего АД ( $\Delta\%АД_{ср.}$ )  $\geq 10\%$  – проба считалась положительной. Эти больные вошли в группу респондеров (группа I). У 15 из 54 (28%) больных показатель  $\Delta\%АД_{ср.} < 10\%$  – проба считалась отрицательной (группа II).

В среднем по группе наблюдалось также достоверное снижение КАП и уровня АТ II на фоне повышения АРП. Концентрация АПФ и активность химазы достоверно не изменялись.

Опорными критериями для суждения о преобладающем пути образования АТ II служили: характер антигипертензивной реакции на фоне пробы с каптоприлом и исходный базальный (до приема каптоприла) уровень активности химазы плазмы. За пограничное значение активности химазы взята величина 1,9 мкмоль/мл, исходя из показателей активности химазы плазмы у здоровых лиц (диапазон от 0 до 1,9 мкмоль/мл).

У больных II группы активность химазы была достоверно более высокой, чем в I группе. Следовательно, образование АТ II у больных АГ, резистентных к каптоприлу, может происходить по альтернативному, химазозависимому пути. В группе больных-респондеров наблюдали больных как с низким, так и с высоким содержанием активности химазы. Можно предположить, что у больных-респондеров с низким уровнем активности химазы преобладает АПФ-зависимый путь образования АТ II. Высокая концентрация химазы у больных-респондеров, по-видимому, связана с активацией химазозависимого пути образования АТ II. Учитывая наличие повышенной активности химазы плазмы и положительную пробу с каптоприлом, можно предположить, что у этих больных генерирование АТ II может происходить по двум путям – смешанный путь образования АТ II. Исходя из изложенного, группа больных-респондеров была разделена на 2 подгруппы: с низкой активностью химазы – больные с преобладанием АПФ-зависимого пути образования АТ II и с высокой активностью химазы – больные со смешанным путем образования АТ II.

Таким образом, в результате проведения каптоприлового теста и сопоставления характера антигипертензивного эффекта с активностью химазы плазмы были выделены 3 группы больных АГ:

- группа IА (n=7) – доминирование АПФ-зависимого пути образования АТ II: выраженный антигипертензивный эффект на фоне приема каптоприла (респондеры), низкая базальная активность химазы плазмы;
- группа IБ (n=32) – смешанный путь: выраженный антигипертензивный эффект на фоне приема каптоприла (респондеры), высокая базальная активность химазы плазмы;
- группа II (n=15) – преобладание химазозависимого пути образования АТ II: отсутствие антигипертензивной реакции на каптоприл, высокая базальная активность химазы плазмы.

Таким образом, у обследованных больных наиболее часто имел место смешанный путь образования АТ II – 59,2%; химазозависимый, альтернативный путь был выявлен у 27,8% пациентов; доля больных с АПФ-зависимым образованием АТ II составляла только 13% обследованных. В группе IА пациенты были несколько моложе, однако различия в возрасте недостоверны. Длительность анамнеза АГ в группе IА была меньше, чем в двух других группах.

В группе II преобладали пациенты с тяжелой (68,3%) и умеренной (25%) АГ, в то время как в группу IА в основном вошли больные мягкой формой АГ (57%). Пациенты с тяжелой формой

АГ в группе с АПФ-зависимым путем образования АТ II отсутствовали. В группе IБ большая часть больных была с умеренной АГ (62,5%), тяжелая форма АГ отмечена у 12,5% пациентов.

При сравнительном анализе показателей РААС в группе II имела место достоверно более низкая как базальная, так и стимулируемая АРП, чем в группах IА и IБ. Более высокая АРП была выявлена в группе IА, но достоверных различий между группами IА и IБ по уровню АРП получено не было. Группы достоверно не отличались по КАП, концентрации АПФ и уровню АТ II (таблица 1).

Доля больных ГБ в рассматриваемых группах составила 85,7%, 54,8%, 43,7% соответственно.

При разработке подходов к дифференцированному назначению препаратов, влияющих на образование АТ II, был проведен сравнительный анализ эффективности БАР эпросартана и ИАПФ эналаприла. Эффективность обоих препаратов оценивали в зависимости от исходного функционального состояния РААС, а также в зависимости от степени тяжести АГ и с учетом преобладающего пути образования АТ II.

По критерию достижения целевого АД эффективность обоих препаратов была сопоставима: к 8 неделе терапии целевое АД было достигнуто у 60,5% больных на терапии эналаприлом и у 68,4% – на терапии эпросартаном. Для достижения целевого АД присоединение к монотерапии гипотиазида потребовалось у 13 (34,2%) больных, принимавших эпросартан и у

**Таблица 1**

Сравнительная клиническая характеристика больных и базальные показатели РААС, в зависимости от преобладающего пути образования АТ II

Показатели	Группы больных в зависимости от пути образования АТ II			
	Группа IА	Группа IБ	Группа II	p IА, IБ, II
n	7	32	15	
Возраст, лет	37,2±5,9	40,5±7,3	41,8±2,9	н.д.
Длительность анамнеза АГ, лет	5,1±2,2	8,7±1,17	10,9±2,03	<0,05
АРП, нг/мл/час	1,63±1,8	0,77±0,11	0,25±0,09	<0,05
КАП, пг/мл	119±33	79±7	72±10	н.д.
Химаза, мкмоль/мл	1,7±0,1	2,8±0,09	3,1±0,16	<0,01
АПФ, нг/мл	506±61	549±61	330±44	н.д.
АТ II, пг/мл	7,7±1,2	9,1±0,6	8,9±1,2	н.д.

Примечание: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; достоверность различий между группами p IА, IБ, II; н.д. – недостоверно; САД и ДАД достоверно различались в среднем по группам и составили: 141±4/90±1 мм рт.ст. в группе IА, 159±4/95±2 мм рт.ст. в группе IБ, 180±7/107±3 мм рт.ст. в группе II (p<0,01; метод Крускала-Уоллиса).

14 (36,8%), лечившихся эналаприлом. Отмечалось преобладающее влияние эпросартана на пульсовое АД (ПАД): уже через 4 недели на фоне монотерапии эпросартаном уровень ПАД был достоверно ниже –  $53 \pm 2$  мм рт.ст., чем на фоне монотерапии эналаприлом –  $57 \pm 3$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

По влиянию на среднесуточные показатели АД по данным СМАД эффект обоих препаратов был достоверно выражен и сопоставим: достоверных различий между обеими группами в показателях за 24 часа, а также за дневной и ночной периоды выявлено не было.

С целью анализа взаимосвязи эффективности эналаприла и эпросартана с исходным функциональным состоянием РААС все больные АГ по результатам выполнения часовой ортостатической пробы были разделены на 2 группы: группу 1 ( $n=21$ ) – низкорениновую ( $АРП < 1$  нг/мл/ч) и группу 2 ( $n=17$ ) – норморениновую ( $АРП \geq 1$  нг/мл/ч). Оба препарата достоверно снижали САД и ДАД (таблица 2), и по средним показателям динамики АД их эффективность была сопоставима. Через 4 недели монотерапии как эналаприлом, так и эпросартаном присоединение гипотиазида требовалось одинаковому количеству больных. При этом

было отмечено, что в группе больных с низкорениновой АГ терапия эпросартаном была более эффективной, чем терапия эналаприлом: к восьмой неделе терапии эпросартаном в группе с низкорениновой АГ целевое АД было достигнуто у 66,7% больных, в то время как на терапии эналаприлом – у 52,4% больных. В группе 2 на терапии как эпросартаном, так и эналаприлом у 14 (82,3%) больных отмечалось достижение целевого АД.

**Анализ антигипертензивного действия эналаприла и эпросартана у больных в зависимости от степени тяжести АГ.** При сравнении антигипертензивного действия препаратов у больных различной степенью тяжести АГ эналаприл и эпросартан оказали сопоставимый антигипертензивный эффект у больных мягкой и умеренной АГ. Вместе с тем, у больных тяжелой формой АГ отмечена большая эффективность эпросартана по сравнению с эналаприлом, причем через 4 недели монотерапии эпросартаном степень снижения САД составила  $24 \pm 4$  мм рт.ст., что достоверно превосходило степень снижения САД на терапии эналаприлом  $14 \pm 5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Добавление гипотиазида через 4 недели терапии усиливало антигипертензивный эффект эпросартана и эналаприла.

**Таблица 2**

Сравнительная характеристика антигипертензивного эффекта эналаприла и эпросартана у больных АГ в зависимости от уровня АРП

Показатели/препарат	Периоды лечения	Группа 1	Группа 2	
		АРП < 1 нг/мл/час n=21	АРП ≥ 1 нг/мл/час n=17	
САД, мм рт.ст.	исходно	167 ± 5	161 ± 4	
	эпросартан	4 нед.	146 ± 5	133 ± 4*
		8 нед.	137 ± 4	132 ± 5
	эналаприл	исходно	167 ± 4	160 ± 5
		4 нед.	149 ± 5	136 ± 5*
	8 нед.	139 ± 3	132 ± 4	
ДАД, мм рт.ст.	исходно	100 ± 3	98 ± 2	
	эпросартан	4 нед.	89 ± 3	85 ± 2
		8 нед.	85 ± 2	82, 11, 4
	эналаприл	исходно	100 ± 2	98 ± 3
		4 нед.	88 ± 2	83 ± 2
	8 нед.	85 ± 2	82 ± 2	
ПАД, мм рт.ст.	исходно	69 ± 3	62 ± 2*	
	эпросартан	4 нед.	57 ± 3	47 ± 2*
		8 нед.	52 ± 2	50 ± 4
	эналаприл	исходно	69 ± 3	62 ± 2*
		4 нед.	61 ± 4	52 ± 3*
	8 нед.	54 ± 3	49 ± 3	

Примечание: \* -  $p < 0,05$ - достоверность различий между группами по методу Манна-Уитни

**Оценка антигипертензивного действия эналаприла и эпросартана у больных АГ в зависимости от преобладающего пути образования АТ II.** При анализе антигипертензивной эффективности эпросартана у больных, разделенных на группы в зависимости от преобладающего пути образования АТ II, обнаружено отсутствие достоверных различий по степени снижения АД во всех трех группах (таблица 3).

К 8 неделе терапии эпросартаном группы достоверно не различались по показателям САД и ДАД. В то же время, монотерапия эналаприлом (4 недели терапии) была достоверно менее эффективна у больных II группы. Через 8 недель терапии эналаприлом, несмотря на присоединение гипотиозида, группы достоверно различались по САД и ДАД.

### Обсуждение

В задачу настоящего исследования входило изучение доминирующих путей образования АТ II у больных с различным функциональным состоянием РААС с последующим анализом эффективности проводимой терапии препаратами, блокирующими образование АТ II на

разных уровнях: ИАПФ и БАР. Для определения возможного пути образования АТ II была использована проба с каптоприлом и разработаны критерии, позволяющие судить о доминирующем пути образования АТ II. При оценке возможных путей образования АТ II был проведен анализ антигипертензивной реакции на однократный пероральный прием каптоприла в сопоставлении с активностью химазы плазмы у больных АГ.

Согласно полученным результатам, у обследованных больных наиболее часто (59,2%) имел место смешанный путь образования АТ II; химазозависимый, альтернативный путь был выявлен у 27,8% пациентов; доля больных с АПФ-зависимым образованием АТ II составляла только 13%.

При сопоставлении полученных результатов со степенью тяжести АГ установлено, что у больных мягкой АГ обнаружены АПФ-зависимый и смешанный пути образования АТ II. Для этой группы больных была получена прямая корреляционная зависимость активности химазы от длительности анамнеза АГ, что может свидетельствовать об активации альтерна-

**Таблица 3**

Сравнительная оценка антигипертензивного эффекта эналаприла и эпросартана у больных АГ в зависимости от пути образования АТ II

Показатели	Период исслед.	Группы больных в зависимости от пути образования АТ II			p IА, IБ, II
		Гр. IА Классический путь n=6	Гр. IБ Оба пути n=26	Гр. II Альтернативный путь n=6	
САД мм рт.ст.	исходно	150±5	157±7	180±8	<0,05
	4 нед.	126±1	134±6	161±12	<0,01
	Δ	22±3	22±2	23±5	н.д.
эпросартан	8 нед.	126±5	129±6	143±8	н.д.
	Δ	24±4	27±2	33±6	н.д.
	исходно	150±5	156±7	179±8	<0,05
эналаприл	4 нед.	132±7	137±7	167±10	<0,01
	Δ	23±4	18±2	10±4	<0,05
	8 нед.	129±3	130±6	151±7	<0,05
ДАД мм рт.ст.	Δ	21±4	26±3	27±5	н.д.
	исходно	94±4	94±4	107±8	н.д.
	4 нед.	83±3	84±4	95±6	н.д.
эпросартан	Δ	12±3	10±2	12±3	н.д.
	8 нед.	80±2	80±4	88±3	н.д.
	исходно	93±4	94±4	105±7	н.д.
эналаприл	4 нед.	78±2	82±4	98±4	<0,001
	Δ	13±3	12±2	8±4	н.д.
	8 нед.	80±2	80±4	89±4	<0,05
Δ	13±2	14±2	15±4	н.д.	

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; p IА, IБ, II – достоверность различий между группами (метод Крускала-Уоллиса); н.д. – недостоверно; Δ – степень изменения показателя.

тивного пути по мере прогрессирования заболевания.

В ряде работ [6] высказывается предположение о том, что АТ II-образующие ферменты, альтернативные АПФ, начинают действовать не на начальной стадии заболевания, а в период стабилизации АГ. Альтернативный путь образования АТ II может преобладать при повреждении сосудов и турбулентности движения крови внутри сосуда [7], что и происходит при длительно существующем постоянном повреждающем воздействии повышенного АД на сосуды у больных АГ. В исследовании установлено, что у больных тяжелой формой АГ и с более длительным анамнезом заболевания определялись достоверно более низкая АРП и высокая активность химазы плазмы, при этом у данной категории больных определяли альтернативный и смешанный пути образования АТ II.

В ряде работ была отмечена большая эффективность БАР по сравнению с ИАПФ у больных АГ [8-10]. Это, возможно, связано с влиянием БАР на оба пути образования АТ II, в отличие от ИАПФ, блокирующих только классический, т.е. АПФ- и ренинзависимый путь образования АТ II. Однако исследований, в которых антигипертензивное действие препаратов сопоставлялось бы с исходным состоянием РААС, с активностью химазы и с возможным путем образования АТ II не проводилось.

В данной работе при оценке эффективности антигипертензивной терапии эналаприлом и эпросартаном у больных АГ с различным функциональным состоянием РААС был отмечен сопоставимый антигипертензивный эффект: к 8 неделе терапии целевого уровня АД достигли 60,5% больных на терапии эналаприлом и 68,4% больных на терапии эпросартаном.

В настоящее исследование были включены не только больные ГБ, но и с вторичными формами АГ. Установлено отсутствие достоверных различий антигипертензивного эффекта у больных ГБ и у больных вторичными формами АГ при лечении как эпросартаном, так и эналаприлом.

При анализе функционального состояния РААС обнаружено, что у больных ГБ, и больных вторичными формами АГ имели место низкорениновые формы АГ. Известно, именно ИАПФ менее эффективны у больных с низкорениновыми формами АГ, по сравнению с больными нормо- и высокорениновыми формами АГ [11,12].

Одновременно существуют предпосылки для назначения таким больным БАР, которые, воздействуя на альтернативный путь образования АТ II, могут оказаться более эффективными у данной категории больных [12,13]. Косвенным подтверждением этому может служить сравнение эффективности двух антигипертензивных препаратов: эналаприла и эпросартана в группе чернокожих больных, страдающих АГ [13]. Известно, что у этой категории больных часто наблюдается низкорениновая форма АГ. Однако в указанном исследовании уровень АРП не определялся и лишь предполагалась его супрессия. В настоящем исследовании терапия эпросартаном была более эффективной у больных низкорениновой АГ по сравнению с эналаприлом, что оправдывает перспективу его назначения при данной форме АГ. Более высокая эффективность эпросартана по сравнению с эналаприлом у этой группы больных позволяет предположить, что в условиях супрессии АРП, эпросартан воздействует на АТ II, образующийся по альтернативному пути.

При сравнении антигипертензивного эффекта препаратов у больных различной степени тяжести АГ эналаприл и эпросартан оказали сопоставимое антигипертензивное действие у больных мягкой и умеренной АГ. У пациентов с тяжелой АГ была выявлена большая эффективность эпросартана по сравнению с эналаприлом, причем через 4 недели терапии снижение САД было достоверно больше на терапии эпросартаном. Добавление гипотиазида на 4 неделе терапии усиливало антигипертензивное действие эпросартана и эналаприла. Эти данные согласуются с результатами других исследований [10]. Возможно, большая эффективность эпросартана у больных тяжелой формой АГ связана с преобладанием у них химазозависимого пути образования АТ II: по полученным данным у больных тяжелой АГ АПФ-зависимый путь образования АТ II отсутствовал.

Это предположение подтвердилось при анализе антигипертензивного действия эпросартана и эналаприла у больных АГ в зависимости от преобладающего пути образования АТ II: антигипертензивное действие эпросартана достоверно не отличалось во всех трех группах больных, в то время как эналаприл был достоверно менее эффективен у больных с химазозависимым путем образования АТ II.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что большая эффективность

эпросартана у больных с низкорениновыми формами АГ, а также у больных тяжелой АГ связана не только с его стимулирующим воздействием на АТ<sub>2</sub>-рецепторы и дополнительной вазодилатацией, обусловленной его симпатолитической активностью [14], но также с влиянием эпросартана на альтернативный путь образования АТ II, который как уже было отмечено, достоверно чаще определяется у этой категории больных.

### Заключение

Результаты предпринятого исследования свидетельствуют о том, что критериями при определении преобладающего пути образования АТ II у больных АГ могут служить степень снижения АД на фоне пробы с каптоприлом и исходная активность химазы плазмы крови.

У больных тяжелой АГ выявлена высокая активность химазы на фоне низкой АРП, причем у данной категории пациентов преобладают альтернативный и смешанный пути образования АТ II. У больных мягкой АГ химазозависимый путь образования АТ II отсутствовал. В группе

пациентов с умеренной АГ оба пути образования АТ II были равнозначны.

Терапия эпросартаном и эналаприлом оказывает достоверный и сопоставимый антигипертензивный эффект, причем эпросартан достоверно более эффективно снижал ПАД, чем эналаприл.

Сравнение эффективности антигипертензивного действия эналаприла и эпросартана в сопоставлении с функциональным состоянием РААС свидетельствует о том, что оба препарата оказывают достаточный антигипертензивный эффект не только у больных с нормальной АРП, но и у больных с низкорениновыми (с более высоким АД) формами АГ, у которых эффект эпросартана, по сравнению с эналаприлом, более выражен.

При анализе антигипертензивной эффективности эпросартана и эналаприла в зависимости от пути образования АТ II установлено, что эффективность эпросартана была в равной мере выражена во всех группах больных, тогда как назначение эналаприла было достоверно менее эффективно у больных с альтернативным химазозависимым путем образования АТ II.

### Литература

1. Hollenberg NK. Implications of species difference for clinical investigation: studies on the R-A-S. *Hypertension* 2000; 35: 150-4.
2. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертонии ВНОК. Москва 2004.
3. Арабидзе Г.Г., Белова Л.А., Чихладзе Н.М. и др. Активность химотрипсиноподобных протеиназ у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, неспецифическим аорто-артериитом. *Тер архив* 2000; 11: 39-43.
4. Danilov S, Savoie F, Lenoir B, et al. Development of enzyme-linked immunoassays for human angiotensin I converting enzyme suitable for large-scale studies. *J Hypertens* 1996; 14(6): 19-29.
5. Kang SH, Fuchs MS. An improvement in the Hummel chymotrypsin assay. *Anal. Biochem* 1973; 54(1): 262-5.
6. Roks A, Buikema H, Donckier J, et al. The renin-angiotensin system and vascular function. The role of АП, АСЕ and alternative conversion of АI. *Heart Vessel* 1997; 12: 119-24.
7. Weir MR, Dzau VJ. The RAAS: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12: 205-13.
8. Arakawa K, Ogihara T, Limura O, et al. Evaluation of clinical usefulness of TCV-116 (Candesartan Cilexetil) in patients with essential hypertension, double blind, parallel group-comparison study using enalapril maleat as control drug (in Japanese). *Rinsho Iyaku* 1996; 12: 2613-61.
9. Gavras I, Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(1): 15-24.
10. Sega R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. *Blood Press* 1999; 8: 114-21.
11. Laragh JH. When is it useful to inhibit the RAS to treating. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(4): 86-91.
12. Jamerson KA. Rationale for angiotensin II receptor blockers in patients with low-renin hypertension. *Am J Kid Dis* 2000; 36(1): 24-30.
13. Levine B. Effects of eprosartan and enalaprilin in the treatment of black hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(1): 25-32.
14. Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, et al. 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: 244-51.

Поступила 23/01-2006