

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И АТЕНОЛОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

О.М.Моисеева, С.В. Виллевалде, И.В. Емельянов, Т.Г. Иванова

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

Сравнительное исследование эффективности антигипертензивной терапии эналаприлом и ателололом у пациентов высокого риска

О.М.Моисеева, С.В. Виллевалде, И.В. Емельянов, Т.Г. Иванова

Научно исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

Цель. У больных артериальной гипертензией оценить в сравнительном исследовании эффективность терапии эналаприлом (Энам, Dr.Reddy's, Индия) и ателололом (Тенормин, AstraZeneca, Великобритания) и ее влияние на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы. Обследовано 38 пациентов гипертонической болезнью II стадии, 21 из которых получал терапию эналаприлом (10-40 мг/сут) и 17 – ателололом (50-100 мг/сут). Длительность терапии составила 24 нед. До и после лечения проводили суточное мониторирование артериального давления и ЭхоКГ. Также определяли спонтанную агрегацию и деформируемость эритроцитов, спонтанную агрегацию тромбоцитов, адгезивные свойства нейтрофилов. Рассчитывали число лимфоцитов, несущих маркеры активации и экспрессирующих адгезионные молекулы. Определяли концентрацию в плазме адгезионных молекул (ICAM-1) и фактора Виллебранда, а в сыворотке концентрацию N-терминального пептида проколлагена III типа.

Результаты. В отличие от ателолола на фоне эффективной антигипертензивной терапии эналаприлом выявлено улучшение реологических свойств крови, снижение функциональной активности лейкоцитов, а также концентрации фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови. Подтверждено снижение активности синтеза коллагена III типа при терапии эналаприлом. С положительными негемодинамическими эффектами эналаприла был связан больший регресс гипертрофии левого желудочка в процессе лечения.

Заключение. Исследование показало, что блокада тканевой ренин-ангиотензиновой системы имеет большое значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов из группы высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эналаприл, ателолол, реология крови, адгезивные молекулы, коллаген III типа.

РФК 2006; 3: 19-25

Comparative research of enalapril and atenolol antihypertensive efficacy in high risk patients

О.М. Moiseeva, S.V. Villevalde, I.V. Emelyanov, T.G. Ivanova

Research institute of cardiology after V.A. Almazov, Roszdrav, St. Petersburg

Aim. To evaluate the efficacy of enalapril (Enam, Dr.Reddy's, India) and atenolol (Tenormin, AstraZeneca, UK) and their influence on processes of cardiovascular system remodeling in comparative research in patients with arterial hypertension.

Material and methods. 38 patients with arterial hypertension stage II were examined. 21 patients were treated with enalapril (10-40 mg/d) and 17 – with atenolol (50-100 mg/d). Duration of therapy was 24 weeks. A daily monitoring of blood pressure and echocardiography were made before and after the treatment. Spontaneous erythrocyte aggregation and deformability, spontaneous platelet aggregation and adhesive property of neutrophils were also estimated. A number of leucocytes carrying activation markers and expressing adhesive molecules was calculated. The plasma concentration of adhesive molecules (ICAM-1) and von Willebrand protein as well as serum concentration of N-terminal peptide of procollagen type III was also estimated.

Results. Enalapril versus atenolol improved blood rheology, reduced functional leucocytes activity, plasma concentration of von Willebrand protein and intercellular adhesive molecules. The reduction in collagen III synthesis activity in enalapril therapy was proved. A significant regress of left ventricle hypertrophy due to enalapril treatment was related with favorable non-hemodynamic effects.

Conclusion. The research revealed that the blockage of tissue rennin-angiotensin system is very important in prevention of cardiovascular complications especially in high risk patients.

Key words: arterial hypertension, enalapril, atenolol, blood rheology, adhesive molecules, collagen III

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 3: 19-25

Многочисленные клинические исследования подтвердили представление о том, что антигипертензивная терапия не только устраняет симптомы, связанные с повышенным артериальным давлением (АД), но и способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [1,2]. В соответствии с рекомендациями ВНОК эффективными антигипертензивными препаратами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний признаны диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы кальциевых каналов [3]. Но ни один из современных лекарственных препаратов, по данным мета-анализа Объ-

единенной лиги исследователей антигипертензивной терапии, не имеет преимуществ в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Однако не только величина систолического и диастолического АД влияет на прогноз больных с артериальной гипертензией (АГ). Гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины комплекса интимамедиа общих сонных артерий и повышение жесткости сосудистой стенки, формирующиеся в процессе развития АГ, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений [4-7]. Так, повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на каждые 50 г/м² увеличивает риск воз-

никновения инфаркта миокарда и инсульта в 1,5 раза у мужчин и в 2,0 раза у женщин [8]. В свою очередь, увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий на 0,03 мм в год способствует росту частоты развития инфаркта миокарда в 2 раза [5]. Структурные изменения в интима и медиа общих сонных артерий у больных АГ, как показывают результаты Роттердамского исследования, тесно связаны с повышением жесткости сосудистой стенки, что клинически проявляется ростом пульсового АД [9]. В настоящее время подтверждено, что повышенное пульсовое давление, выявляемое как при измерении в клинике, так и в процессе амбулаторного мониторинга, также является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [10].

В основе структурных изменений крупных артерий и артерий микроциркуляторного русла при АГ лежит нарушение функционального состояния эндотелия. Снижение продукции оксида азота, основной вазодилатирующей субстанции, сопряжено с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений [11]. Так, у пациентов с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии менее 10% частота сердечно-сосудистых событий возрастает в 7 раз [12].

Связь гипертрофии левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия с частотой развития сердечно-сосудистых событий позволила использовать перечисленные показатели как «промежуточные точки» в оценке эффективности антигипертензивной терапии [13].

Принимая во внимания выводы Объединенной лиги исследователей антигипертензивной терапии, открытым остается вопрос: зависит ли эффективность антигипертензивной терапии от выбора лекарственного препарата или только от уровня снижения АД. Мы попытались сопоставить антигипертензивные эффекты таких традиционных для России лекарственных препаратов, как эналаприл и атенолол с влиянием длительной монотерапии на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ.

Объект и методы исследования

В открытое проспективное контролируемое исследование было включено 38 больных гипертонической болезнью II стадии (АД не выше 180/110 мм рт. ст.) без клинически значимой сопутствующей патологии. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии все пациенты были рандомизированы на 2 группы методом «несимметричной монеты». У 21 пациента в качестве антигипертензивной терапии применяли эналаприл

(«Энам», Dr.Reddy's, Индия) в дозе 10-40 мг/сут (в среднем $21,9 \pm 2,4$ мг/сут), остальные 17 пациентов принимали атенолол («Тенормин», AstraZeneca UK Ltd.) в дозе 50-100 мг/сут (в среднем $75,0 \pm 8,9$ мг/сут). Пациенты, получавшие энам, начинали терапию с дозы 10 мг/сут двукратно в течение 2 нед. В дальнейшем, если не удавалось достичь целевого уровня АД (АД менее 140/90 мм рт.ст.), дозу препарата увеличивали дважды (до 20 и 40 мг/сут) с интервалом в 2 нед. Пациенты, получавшие тенормин, начинали терапию с дозы 25 мг/сут двукратно. При недостижении целевого уровня АД увеличение дозы принимаемого препарата проводилось каждые 2 нед до 50 и 100 мг/сут. Длительность терапии составила 24 нед, после чего все пациенты были обследованы повторно. Критерием эффективности терапии по клиническому и амбулаторному АД считалось достижение целевых значений менее 140 и 90 мм рт.ст. для систолического и диастолического АД соответственно [3].

В рамках исследования суточное мониторирование АД осуществляли с помощью автоматической системы "SpaceLabs 90207" ("SpaceLabs medical", США) с интервалами между измерениями днём 15 мин, ночью 30 мин. Эхокардиографическое обследование проводили на аппарате VINGMED, System Five (GE, США) по стандартному протоколу с расчётом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Devereux [14]. Критерием для выявления гипертрофии левого желудочка служил индекс массы миокарда более 134 г/м^2 у мужчин [15]. Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) лучевой артерии осуществляли в пробе с реактивной гиперемией с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 8 МГц линейного датчика (VINGMED, System Five, США) [16]. Для оценки толщины комплекса интима-медиа проводили дуплексное сканирование сонных артерий.

Спонтанную агрегацию эритроцитов оценивали по методу И.Я. Ашкинази [17], деформируемость эритроцитов – с помощью пробы на упаковку [18]. Расчётный коэффициент деформируемости отражал степень «жесткости» клеток. Спонтанную агрегацию тромбоцитов определяли по методу Wu и Hoak [19]. Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, Sigma, США). Адгезивные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека ECV304, полученной из российской коллекции культур клеток позвоночных Института цитологии РАН [20,21]. После окраски препаратов по Майн-Грюнвальд-Романовскому подсчитывали среднее

Таблица 1. Характеристика обследованных больных (M±m)

Показатель	Эналаприл (n=21)	Тенормин (n=17)
Возраст, лет	46,4 ± 1,6	45,4 ± 3,3
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 ± 0,8	27,5 ± 0,9
Отягощенная наследственность по ГБ, %	57	64
Курящие, %	43	27
Давность АГ, лет	11,5 ± 2,3	15,1 ± 3,9
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,2	3,0 ± 0,2
Общий холестерин, моль/л	5,52 ± 0,24	5,33 ± 0,27
Глюкоза натощак, моль/л	5,45 ± 0,21	5,21 ± 0,18
Мочевая кислота, моль/л	0,32 ± 0,02	0,33 ± 0,05

число нейтрофилов на 1 мм² монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, несущих ранние (CD69⁺) и поздние маркеры активации (CD25⁺), а также экспрессирующих адгезионные молекулы (CD11b⁺), оценивали методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan) с использованием моноклональных антител фирмы «CalTag» (США): CD69-PE, CD25-FITC, CD11b-FITC.

Концентрацию ICAM-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы "Bender MedSystems" (Австрия). Концентрацию фактора Виллебранда оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Asserachrom» (Diagnostica Stago, Roche). N-терминальный пептид проколлагена III типа в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с помощью стандартного набора фирмы «Orion Diagnostica UniQ» (Финляндия). Пробы хранились при -70°C до проведения исследования.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Больные в исследуемых группах были сопоставимы по демографическим характеристикам, индексу массы тела, давности АГ, рутинным лабораторным тестам, уровню клинического и среднесуточного АД (табл. 1-3). Отличительной особенностью было большее число курящих среди пациентов, получавших терапию энамом, и более высокие цифры клинического систолического АД в группе пациентов с терапией тенормином. Пациенты не различались по исходным реологическим параметрам крови, показателям функциональной активности лейкоцитов, уровню фактора Виллебранда и содержанию адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови.

Максимальный гипотензивный эффект, полученный к 12-й неделе терапии, оставался стабильным при последующем наблюдении. В целом к 24-й неделе терапии энамом клиническое АД снизилось на 19 мм рт.ст. (12,7%), а АДд – на 12 мм рт.ст. (12,5%) (см. табл. 2). Целевого уровня клинического АД достигли 57%, а АДд – 67% пациентов. По данным суточного мониторирования АД на фоне терапии эналаприлом среднедневное АДс/АДд снизилось на 13/5 мм рт.ст., а средненочное АДс/АДд – на 17/8 мм рт.ст. При этом нормализация АД достигнута у 57% обследованных больных. До начала терапии энамом 52% пациентов относились к категории «non-dippers» и 5% к категории «night-pickers», тогда как к концу лечения 80% обследованных имели индекс ночного снижения АД в диапазоне от 10-20% («dippers»). В целом по группе переносимость эналаприла была хорошей, за исключением появления кашля у 1 (5%) пациента, что потребовало отмены препарата.

Гипотензивный эффект эналаприла сопровождался уменьшением спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов без достоверного улучшения деформационных свойств эритроцитов (см. табл. 2). Позитивное влияние терапии энамом на реологические свойства крови сочеталось со снижением концентрации фактора Виллебранда в плазме крови.

Терапия эналаприлом сопровождалась уменьшением количества циркулирующих лейкоцитов в периферической крови и числа лимфоцитов, экспрессирующих ранние (CD69⁺) и поздние (CD25⁺) маркеры активации, а также адгезионные молекулы Мас-1 (CD11b⁺). Кроме того, выявлено подавление адгезивной способности нейтрофилов к эндотелию, которое сочеталось со снижением плазменной концентрации межклеточных адгезионных молекул ICAM-1.

К 24-й неделе терапии атенололом клиническое АДс снизилось на 31 мм рт.ст. (17,8%), а АДд – на 15 мм рт.ст. (14,6%) (см. табл. 3). Целевого уровня

Таблица 2. Динамика артериального давления, реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне 24-недельной терапии энамом (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения
АДс, мм рт.ст.		
клиническое	151 ± 2	132 ± 3***
среднедневное	147 ± 3	134 ± 3***
средноночное	130 ± 3	113 ± 4***
АДд, мм рт.ст.		
клиническое	99 ± 2	87 ± 2**
среднедневное	93 ± 2	88 ± 3**
средноночное	80 ± 3	72 ± 3**
Коэффициент деформируемости эритроцитов	0,720 ± 0,008	0,711 ± 0,008
Агрегация эритроцитов, %	77,7 ± 0,8	75,4 ± 0,7*
Агрегация тромбоцитов, %	16,4 ± 0,1	10,4 ± 0,9***
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	7,3 ± 0,3	5,4 ± 0,3**
CD69 ⁺ -лимфоциты, %	10,6 ± 1,3	6,1 ± 0,7**
CD25 ⁺ -лимфоциты, %	20,7 ± 1,1	11,6 ± 1,3**
CD11b ⁺ -лимфоциты, %	30,9 ± 1,3	24,0 ± 1,5***
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ²	16,1 ± 0,8	9,4 ± 0,6***
Концентрация фактора Виллебранда, %	87,3 ± 4,4	69,4 ± 5,4***
Концентрация sICAM-1, нг/мл	415,6 ± 23,4	361,8 ± 17,2**

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Таблица 3. Динамика артериального давления, реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне 24-недельной терапии тенормином (M±m)

Показатели	До лечения	После лечения
АДс, мм рт.ст.		
клиническое	164 ± 11	133 ± 4***
среднедневное	152 ± 5	131 ± 4***
средноночное	132 ± 6	114 ± 6**
АДд, мм рт.ст.		
клиническое	100 ± 4	85 ± 3***
среднедневное	94 ± 4	85 ± 3**
средноночное	83 ± 3	71 ± 3**
Коэффициент деформируемости эритроцитов	0,746 ± 0,011	0,750 ± 0,010
Агрегация эритроцитов, %	77,7 ± 1,0	76,2 ± 0,9*
Агрегация тромбоцитов, %	16,4 ± 1,4	13,0 ± 1,7**
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	7,3 ± 0,5	5,8 ± 0,5*
CD69 ⁺ -лимфоциты, %	10,8 ± 1,5	7,9 ± 1,3*
CD25 ⁺ -лимфоциты, %	19,1 ± 2,2	16,4 ± 2,0
CD11b ⁺ -лимфоциты, %	31,7 ± 1,8	26,9 ± 2,5
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ²	17,1 ± 2,6	12,8 ± 1,0
Концентрация фактора Виллебранда, %	86,3 ± 5,3	81,7 ± 7,3
Концентрация sICAM-1, нг/мл	420,0 ± 17,2	396,7 ± 25,4

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

клинического АДс достигли 65%, а АДд – 59% пациентов. Среднесуточное АДс на фоне терапии атенололом снизилось на 13,5%, а АДд – на 10,4%. При этом нормализация АД по данным суточного мониторинга достигнута у 71% обследованных больных. До начала терапии атенололом 36% обследованных имели недостаточное ночное снижение АД и 6% относились к категории «night-pickers». На фоне проводимой терапии большая часть пациентов имела уровень ночного снижения АД в диапазоне от 10 до 20% и только 29% по-прежнему относились к категории «non-dippers». Переносимость тенормина в процессе терапии была хорошей.

На фоне эффективной антигипертензивной терапии атенололом выявлены минимальные изменения реологических параметров крови в основном за счет снижения агрегации тромбоцитов и в меньшей степени вследствие уменьшения агрегации эритроцитов (см. табл. 3). Улучшение реологических свойств крови не сопровождалось достоверным снижением уровня фактора Виллебранда в плазме крови.

Отмечено уменьшение числа циркулирующих лейкоцитов в периферической крови, ранних маркеров активации лимфоцитов (CD69⁺), а также тенденция к снижению адгезивных свойств нейтрофилов. Однако достоверных изменений концентрации адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови у обследованных больных не выявлено.

Об отсутствии позитивного влияния атенолола на функциональное состояние эндотелия свидетельствует тенденция к уменьшению ЭЗВД лучевой артерии в пробе с реактивной гиперемией по сравнению с исходными данными ($11,1 \pm 0,5$ и $9,2 \pm 1,2\%$ соответственно, $p > 0,05$). Напротив, на фоне терапии эналаприлом выявлено увеличение объемной скорости кровотока в лучевой артерии при выполнении пробы с реактивной гиперемией ($489,0 \pm 40,5$ и $674,7 \pm 49,6$ мл/мин, $p < 0,001$).

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по индексу массы миокарда левого желудочка ($131,7 \pm 6,5$ г/м² в группе эналаприла и $137,5 \pm 10,4$ г/м² в группе атенолола). Длительная терапия эналаприлом сопровождалась снижением индекса ММЛЖ на 6,3% ($p < 0,05$), тогда как на фоне терапии тенормином этот показатель уменьшился только на 3,9% ($p = 0,098$).

Достоверных изменений толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий как на фоне терапии энамом, так и в процессе лечения тенормином выявлено не было. Однако обнаружена тенденция к уменьшению толщины комплекса интима-медиа в группе больных, получающих терапию эналаприлом ($0,824 \pm 0,037$ и $0,810 \pm 0,037$ мм соответственно, $p > 0,05$).

На фоне терапии эналаприлом отмечено снижение концентрации N-терминального пропептида коллагена III типа, являющегося неинвазивным маркером активности синтеза данного коллагена ($2,75 \pm 0,47$ мкг/л по сравнению с исходными значениями $3,49 \pm 0,35$ мкг/л, $p = 0,001$), тогда как у пациентов, получающих терапию атенололом, не выявлено изменений активности синтеза данного типа коллагена по сравнению с исходными данными ($3,4 \pm 0,6$ и $3,4 \pm 0,6$ мкг/л соответственно, $p > 0,05$).

Для оценки перспектив регресса гипертрофии левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии в настоящее время проведено более 500 клинических исследований [22]. Но ни один из современных антигипертензивных препаратов не продемонстрировал преимуществ в отношении профилактики и регресса гипертрофии левого желудочка в условиях достижения целевого уровня АД. Однако максимальная эффективность выявлена у ингибиторов АПФ, что, по мнению B.Dahlkǫ с соавт., подтверждает важность блокады ренин-ангиотензиновой системы для обратного ремоделирования левого желудочка [23].

Развитие гипертрофии миокарда неразрывно связано со структурными изменениями в крупных артериях и артериях микроциркуляторного русла [24, 25]. Позитивным влиянием на эластические свойства сосудов во многом обусловлен и более выраженный эффект ингибиторов АПФ на регресс гипертрофии левого желудочка. В настоящем исследовании установлено снижение концентрации N-терминального пропептида коллагена III типа на фоне терапии эналаприлом, что подтверждает преимущество ингибиторов АПФ в отношении коррекции эластических свойств сосудов и диастолической функции левого желудочка, также связанной с развитием интерстициального и периваскулярного фиброза.

Активация локальной ренин-ангиотензиновой системы имеет большое значение не только в ремоделировании миокарда и сосудов при АГ, но и в формировании атеросклеротической бляшки [26]. В многоцентровом клиническом исследовании SECURE показано, что терапия рамиприлом может сдерживать процессы атерогенеза, о чем свидетельствует уменьшение темпов прироста толщины комплекса интима-медиа в общих сонных артериях ($-0,008$ мм в год) [27]. Аналогичные данные получены и в исследовании PHYLLIS, в котором на фоне терапии фозиноприлом выявлено уменьшение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий ($-0,012$ мм в год) [28]. Несмотря на то что в исследовании SCAT терапия эналаприлом не влияла на объем интракоронарных атеросклеротических бляшек, в процессе лечения зарегистрировано снижение летальности от

острого инфаркта миокарда и инсульта с 13% в группе плацебо до 7% в основной группе ($p=0,043$) [29]. Подтверждением этому факту служат и результаты хорошо известных исследований HOPE и EUROPE, в которых терапия рамиприлом в дозе 10 мг/сут ($OR=0,80$; $p<0,001$) и периндоприлом в дозе 8 мг/сут (на 20%; $p=0,0003$) приводила к снижению сердечно-сосудистой летальности, частоты развития инфаркта миокарда и повторных госпитализаций [30,31].

Ускорению процесса атерогенеза способствует формирование воспалительных изменений в сосудах при АГ [32]. Доказательством присутствия неспецифического воспаления в сосудистой стенке служит повышение межклеточных адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови, усиление адгезивных свойств нейтрофилов, увеличение числа лимфоцитов, несущих маркеры активации и интегриновые рецепторы [33,34]. Экспрессия ранних и поздних маркеров активации, а также молекул адгезии на лейкоцитах служит косвенным доказательством повышения продукции клетками провоспалительных цито- и хемокинов [35].

Большинство сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ тесно связано с артериальными тромбозами. Основной причиной тромбогенеза при АГ является развитие эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется снижением продукции основных вазодилатирующих субстанций, а также утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезивных свойств [36,37]. О нарушении антиадгезивных свойств эндотелия при АГ свидетельствует повышение уровня фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови [38,39]. Изменение реологических свойств крови и концентрации фактора Виллебранда при АГ – два сопряженных и взаимопотенцирующих процесса. Ухудшение реологических свойств крови, связанное со снижением деформационных свойств эритроцитов, повышением агрегации эритроцитов и тромбоцитов, приводит к нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии, что, в свою очередь, сопровождается повреждением эндотелия. Утрата целостности эндотелиального слоя создает дополнительные условия для прогрессивного ухудшения реологических свойств крови и способствует процессу тромбообразования.

Как показано в настоящем исследовании, эналаприл, несомненно, уступал атенололу по выраженности антигипертензивного эффекта, но при этом позитивно влиял на суточный профиль АГ. Вместе с тем, терапия эналаприлом имела очевидные преимущества перед атенололом, демонстрируя большую эффективность в отношении уменьшения агрегации

тромбоцитов и эритроцитов. Позитивное влияние терапии эналаприлом на реологические свойства крови, прежде всего, связано с блокадой ренин-ангиотензиновой системы и устранением проагрегантного действия ангиотензина II, а также с увеличением продукции оксида азота, обладающего антиадгезивным действием [40]. Об увеличении продукции вазодилатирующей субстанции на фоне терапии эналаприлом свидетельствует прирост объемной скорости кровотока в лучевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Кроме того, снижение концентрации фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови свидетельствует о восстановлении дезагрегантных и антиадгезионных свойств эндотелия.

Ранее показано, что концентрация фактора Виллебранда в плазме крови тесно связана с развитием гипертрофии левого желудочка [38]. Вероятно, одной из причин увеличения частоты коронарных событий и ишемических инсультов у больных с гипертрофией левого желудочка является возникновение условий для активного тромбообразования [41].

Снижение представительства ранних (CD69+) и поздних (CD25+) маркеров активации лимфоцитов, концентрации межклеточных адгезионных молекул в плазме крови и подавление адгезивных свойств лейкоцитов на фоне терапии эналаприлом свидетельствуют о противовоспалительных свойствах препарата, что объясняет антиатеросклеротические эффекты ингибиторов АПФ.

За счет негемодинамических эффектов, связанных с блокадой тканевой ренин-ангиотензиновой системы, даже в условиях меньшего, чем на фоне телормина, снижения АД, терапия эналаприлом приводила к регрессу гипертрофии левого желудочка, что имеет самостоятельное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что снижение АД в процессе антигипертензивной терапии не всегда сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия. В связи с этим поиск лекарственных препаратов, позитивно влияющих на функцию эндотелия, имеет не только научный интерес, но и очевидное практическое значение. При выборе антигипертензивной терапии, особенно у пациентов из группы высокого риска, кроме достижения целевого уровня АД, необходимо учитывать негемодинамические свойства лекарственных препаратов, позволяющие эффективно контролировать процессы ремоделирования в сердце и сосудах и опосредованно влиять на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией проточной цитометрии Института цитологии РАН В.В. Зенину за техническую помощь в выполнении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Moser M., Hebert P.R. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-1545.
- Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК), вторая редакция. 2004.
- Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-586.
- Pasternak R.C., Criqui M.H., Benjamin E.J. et al. Atherosclerotic vascular disease conference. Writing group I: Epidemiology. *Circulation* 2004; 109: 2605-2612.
- Madhavan S., Ooi W.L., Cohen H., Alderman M.H. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395 - 401.
- Blacher J., Pannier B., Guerin A.P. et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570 - 574.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and the risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
- Gasowski J., Fagard R.H., Staessen J.A. et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J. Hypertens.* 2002; 20:145-151.
- Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196.
- Sciacqua A., Scozzafava A., Pujia A. et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Eur. Heart J.* 2005; 26; 921-927.
- Mancini G.B.J., Dahlof B., Diez J. Surrogate Markers for Cardiovascular Disease. Structural markers. *Circulation.* 2004; 109: IV-22 – IV-30.
- Devereux R.B., Reinchek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
- Hammond I.W., Devereux R.B., Alderman M.H. et al. Prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 639 - 650.
- Agewall S., Doughty R.N., Bagg W. et al. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clin. Physiol.* 2001; 21: 9-14.
- Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л: Наука; 1977.
- Моисеева О.М., Моисеев С.И., Гуревич В.С. Способ определения деформабельности эритроцитов. Лаб. Дело 1990; 10: 55-57.
- Wu K.K., Hoak J.C. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet* 1974; 2: 924-926.
- Ley K., Lundgren E., Berger E., Arfors K.-E. Shear-dependent inhibition of granulocyte adhesion to cultured endothelium by dextran sulfate. *Blood* 1989; 73: 1324-1330.
- Suda K., Rothen-Rutishauser B., Gunthert M., Wunderli-Allenspach H. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features. *In vitro cell dev boil anim.* 2001; 37: 505-514.
- Schmeider R.E., Martus., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513.
- Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A metaanalysis of 109 treatment studies. *Amer. J Hypertens.* 1992; 5: 95-110.
- Schwartzkopff B., Strauer B.E. Coronary reserve in hypertrophy. In: Left ventricular hypertrophy, ed.: Sheridan D.J., Churchill livingstone, 1998: 127- 134.
- Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581-587.
- Landmesser U., Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2003; 5: A3-A7.
- Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-925.
- Zanchetti A., Crepaldi G., Gene Bond M. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2807-2812.
- Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). *Circulation* 2000;102: 1748-1754.
- HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 – 126.
- Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова О.М., Виллевалде О.М., Емельянов И.В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 2004; 44 (4): 20-23.
- Шляхто Е. В., Конради А. О., Моисеева О. М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни. *Тер Архив* 2004; 6: 51-58.
- Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. - СПб.: Наука, 2000; I-II: 231.
- Lip G.Y., Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255 – 265.
- Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol* 2000; 89: 160 – 167.
- Lip G.Y.H. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. *Hypertension* 2000;36: 975- 977.
- DeSouza C.A., Dengel D.R., Macko R.F. et al. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1335 – 1341.
- Blann A.D., Nadar S., Lip G.Y. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1-7.
- Verdecchia P., Carini G., Circo A. et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-1835.