

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.161.2

© Коллектив авторов

АПФ-ЗАВИСИМЫЙ И СИМПАТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТЫ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Т.В.АПАРИНА¹, О.А.ГОМАЗКОВ², Э.А.ДИЛАКЯН², А.Н.БРИТОВ¹

¹Государственный НИИ Центр профилактической кардиологии МЗ РФ

²НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН

Развитие артериальной гипертензии сопряжено с нарушением «нормального» соотношения симпатического и гуморального «АПФ-зависимого» звеньев регуляции АД. Основными мишенями антигипертензивных препаратов оказываются I-1 имидазолиновые рецепторы и собственно АПФ, основной компонент ренин-ангиотензиновой системы. В данном исследовании анализировали эффективность моксонидина, агониста имидазолиновых рецепторов, и эналаприла, ингибитора АПФ, у пациентов с эссенциальной гипертонией. Эффективность действия этих веществ, последовательно вводимых в течение 24-х недель, выявило зависимость от исходной активности АПФ крови больных:

(а) в группе пациентов с исходно низкой активностью фермента моксонидин оказывал более выраженное гипотензивное действие в процессе длительной терапии; (б) влияние эналаприла оказывалось более значительным в подгруппе с высокой исходной активностью АПФ. В качестве практического вывода могла бы следовать рекомендация о целесообразности диагностической оценки базовой активности АПФ крови у пациентов с различными формами артериальной гипертензии для выбора соответствующей терапии.

Ключевые слова: Регуляция артериального давления. Эссенциальная гипертензия. Ангиотензин-превращающий фермент. Адренореактивность. Моксонидин.

ВВЕДЕНИЕ. Артериальная гипертензия (АГ), как наиболее распространенное хроническое неинфекционное заболевание, характеризуется сложной структурой нарушения регуляции артериального давления (АД) в

организме. Современная кардиология располагает значительным выбором терапевтических средств, действующих на уровне различных звеньев сложного механизма регуляции АД. Среди таковых: блокаторы кальций-зависимых каналов мембран сосудистых и кардиальных клеток, антагонисты бета-адренорецепторов, тиазиновые диуретики, препараты, влияющие на активность ренин - ангиотензиновой системы, донаторы оксида азота и др. Такой перечень указывает на многозвеньевую систему вероятных «мишеней», воздействуя на которые можно корректировать нарушения АД. Тем более представляется сложной и непонятой в частностях последовательность и значимость участия основных нервных и гуморальных систем в патогенезе артериальной гипертонии.

В основе действия препаратов с центральной адренэргической активностью находится контроль гиперреактивности симпатической нервной системы, ведущей к стабильному повышению АД. Используемые в кардиальной терапии агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов провоцируют торможение синтеза норадреналина; среди веществ этого ряда интересным оказался препарат моксонидин [1]. Это соединение, влияя положительно на активность I-1-имидазолиновых рецепторов вентролатеральной части головного мозга, а также надпочечников и почек, тормозит рилизинг норадреналина и понижает уровень симпатической активности [2]. Моксонидин, как показано в клинических исследованиях, влияет на АД также путем снижения активности ангиотензина-II, содержания адреналина в крови и высвобождения альдостерона из надпочечников [3].

Другой путь контроля АД был подробно рассмотрен при исследовании факторов ренин-ангиотензиновой системы и, пожалуй, наиболее «популярного» из них – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Этому ферменту посвящено множество работ [4-6], и ингибиторы АПФ являются в настоящее время наиболее используемыми препаратами лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, при последовательном (или сочетанном) использовании этих двух препаратов с различной фармакологической активностью можно на базе оценки их терапевтической эффективности оценить соотношение симпатического и «АПФ-зависимого» звеньев контроля АД. При проведении настоящего исследования были учтены сведения о корреляции полиморфизма гена АПФ и его уровня (активности) в крови [7,8]. Этот факт по-видимому определяет значительные девиации в активности АПФ как у здоровых людей, так и (особенно) у пациентов с АГ. Следовательно, не определяя напрямую проблему «АПФ-зависимой» и «АПФ-независимой» форм генеза АГ, нам казалось существенным провести исследования на группе больных с мягкой и умеренной формами эссенциальной АГ с учетом исходного (до лечения) уровня активности АПФ в крови.

МЕТОДИКА. Характеристика материала. Обследованы 51 мужчина, в возрасте 35-55 лет, у которых при эпидемиологическом анализе выявлена мягкая и умеренная формы артериальной гипертонии по критериям ВОЗ. Средний возраст пациентов составил $49,6 \pm 5,3$ лет; средняя длительность заболевания АГ $6,8 \pm 6,4$ года. Диагноз определяли на основании повышенного уровня АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) или необходимого приема гипотензивных препаратов. Из исследования были исключены пациенты с вторичными формами АГ, сахарным диабетом, заболеваниями почек и печени, сердечной недостаточностью и стенокардией, нарушениями ритма сердца.

Протокол обследования включал:

- стандартный опрос по сокращенной русифицированной версии опросника ARIC;
- измерение систолического и диастолического АД ртутным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт.ст в положении сидя трехкратно с интервалами в 10 минут;
- 24-часовое мониторирование АД аппаратом «Spaselabs 90207» с интервалами в 15 минут с 7 до 23 часов и с интервалами 30 минут с 23 до 7 часов;
- регистрация ЭКГ в покое в 12-ти стандартных отведениях.

Биохимическое исследование. В сыворотке крови, полученной из локтевой вены, определяли: активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), используя модифицированный метод Н.В.Комиссаровой, В.Е.Симса и О.А.Гомазкова [9]. Вычислялись значения «удельной» (нмоль Гис-Лей/мин-мл белка) и «общей» (нмоль Гис-Лей/мин-мл сыворотки) активности фермента. Такой подход учитывал возможные изменения в условиях длительного клинического исследования содержания сывороточного белка, на который обычно производится перерасчет удельной активности фермента.

В контрольной группе - у нормотензивных лиц ($n=10$) - среднее значение активности АПФ (22,04 нмоль Гис-Лей/мин-мл) принималось за расчетный, «нормальный» уровень активности фермента.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе у пациентов проводилась терапия моксонидином (препарат Цинт, «Eli Lilly») в начальной дозе 0,2 мг/сутки однократно, утром. На втором этапе исследования пациентам назначали эналаприл (препарат Эднит, «Gedeon Richter») в дозе 5 мг для приема per os 1 раз/сутки, утром. При недостаточном гипотензивном эффекте дозы препаратов увеличивали, соответственно, до 0,6 и 20 мг в сутки. Период гипотензивной терапии моксонидином или эналаприлом продолжался 24 недели. Показатели систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), веса тела, ЭКГ определялись исходно и через каждые 1,5 месяца приема препаратов. Разовое суточное мониторирование АД проводилось исходно и через 6 месяцев терапии.

Статистический анализ данных проводили на базе пакета программ «Statistical Analysis System». Применялись стандартные методы вариационной статистики, вычисление средних значений и стандартных ошибок. Для оценки результатов использовался также дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры «General Linear Model». Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента, а также критерия χ -квадрата. Различия при уровне $p<0,05$, рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ. Длительное применение агониста I-1-имидазолиновых рецепторов моксонидина или ингибитора АПФ эналаприла у пациентов с эссенциальной формой АГ показало существенное улучшение гемодинамических показателей, контролируемых по изменениям САД и ДАД и ЧСС. Эффективность действия названных препаратов в группе в целом оказалась сходной. При этом влияние эналаприла на активность АПФ было более значительным, чем после длительного лечения моксонидином (таб.1). Учитывая значительный разброс показателей активности АПФ у больных АГ – как при эссенциальной АГ, так и особенно при осложненной форме АГ -

(рис.1), все исследуемые были дополнительно распределены на подгруппы: «АПФв» - с исходно высокими (>24,011 нмоль/мл) и «АПФн» с - исходно низкими (<24,011 нмоль/мл) показателями активности фермента. Точкой распределения послужила средняя величина активности АПФ, полученная в контрольной группе у испытуемых с нормальными значениями АД.

Таблица 1. Динамика САД, ДАД, ЧСС и активности АПФ на фоне лечения.

Показатели	Препарат	моксонидин	эналаприл
САД, мм рт.ст.	исходно	163,2 ± 2,2	158,5 ± 3,19
	через 24 недели	137,0 ± 3,6**	131,2 ± 3,0**
	Δ %	-16%	-17%
ДАД, мм рт.ст.	исходно	104,6 ± 1,5	99,1 ± 1,7
	через 24 недели	87,8 ± 1,6**	86,3 ± 1,2*
	Δ %	-15%	-13%
ЧСС, уд. в мин.	исходно	78,7 ± 2,3	80,3 ± 2,4
	через 24 недели	78,5 ± 1,9	78,3 ± 2,4
	Δ %	-0,2%	-2%
Активность АПФ, нмоль-гис-лей.мин/мл сыворотки	исходно	24,3 ± 1,9	26,3 ± 1,5
	через 24 недели	24,7 ± 1,6	20,4 ± 1,1*
	Δ %	1,6%	-22%
Активность АПФ, нмоль-гис-лей.мин/мг белка	исходно	0,31 ± 0,03	0,35 ± 0,03
	через 24 недели	0,29 ± 0,02	0,25 ± 0,01**
	Δ %	-6,4%	-29%

Примечание. Здесь и далее* p<0,05, ** p<0,01 по сравнению с исходными значениями

Выяснилось, что снижение АД после приема моксонидина не сопровождалось изменениями активности АПФ у пациентов с исходно высокими значениями фермента, а у больных с исходно низким уровнем АПФ сопровождалось даже достоверным увеличением активности фермента (табл.2). Эти значения существенно отличались от тех, что были получены на фоне терапии эналаприлом: активность АПФ в обеих подгруппах оказывалась заторможенной в среднем на 22%. Эналаприл оказывал также более выраженное действие на снижение САД у пациентов с исходно высокой активностью АПФ. Существенно заметить, что при длительной терапии как моксонидином, так и специфическим ингибитором АПФ эналаприлом не выявляется корреляции между величинами снижения АД и торможения активности АПФ. Хотя в целом эффект эналаприла в отношении снижения активности АПФ в сыворотке крови исследуемых больных оказался более значительным.

Ранее нами были проведены аналогичные исследования на больных АГ в сочетании с инсулинорезистентностью. Аналогичный анализ таких пациентов с

исходно высокой и низкой активностью АПФ выявил большую эффективность моксонидина – как по снижению САД, так и по торможению активности фермента - у пациентов первой подгруппы [10,11].

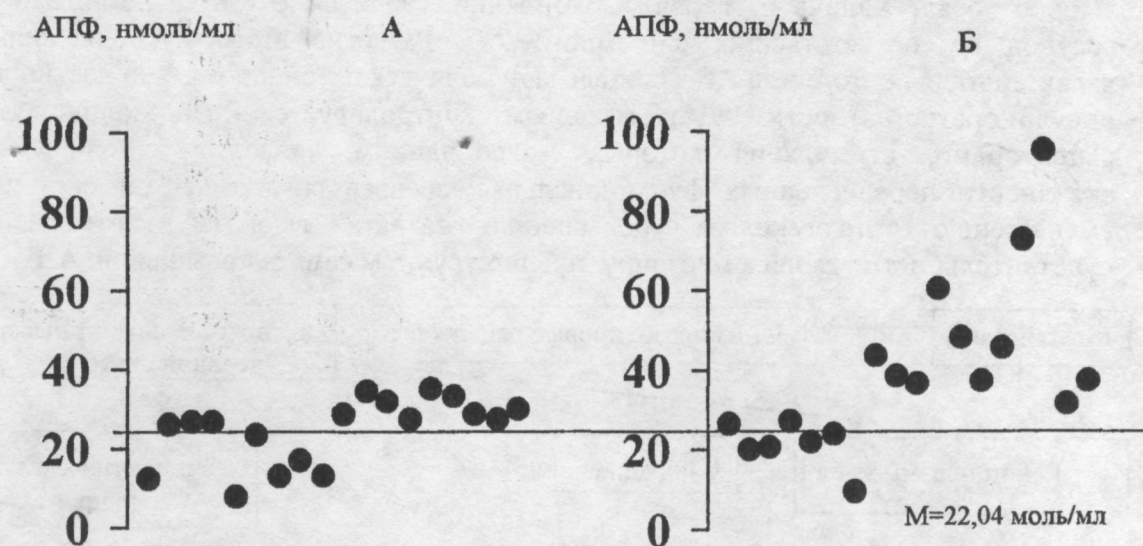


Рисунок 1
Индивидуальные значения активности АПФ в группе больных: А) с АГ и Б) с сочетанием АГ и инсулинорезистентности.

Таблица 2. Динамика АД и активности АПФ в зависимости от исходного уровня активности фермента в группе больных с АГ.

Показатели	АПФв		АПФн	
Препарат	моксонидин	эналаприл	моксонидин	эналаприл
САД, мм рт.ст.				
исходно	162,7 ± 3,2	157,6 ± 3,7	160,0 ± 3,2	160,0 ± 5,8
через 24 недели	136,7 ± 4,2**	113,2 ± 4,1**	148,7 ± 6,6*	134,8 ± 3,9**
Δ %	-16	-28	-7	-15
ДАД, мм рт.ст.				
исходно	104,3 ± 2,1	98,2 ± 2,1	105,0 ± 2,1	101,0 ± 2,7
через 24 недели	86,5 ± 1,7**	86,9 ± 1,7**	90,5 ± 3,1*	85,0 ± 1,6*
Δ %	-17	-12	-14%	-16%
Активность АПФ, нмоль-гис-лей.мин/мл сыворотки				
исходно	29,4 ± 0,9	26,8 ± 1,9	14,1 ± 2,1	23,2 ± 2,4
через 24 недели	28,9 ± 1,8	21,1 ± 0,9*	20,2 ± 2,7*	17,9 ± 2,5*
Δ %	-1,7%	-21%	43%	-23%

Суммируя полученные данные, следует постулировать наличие сопряженных звеньев регуляции АД, функционирующих в норме, и особенно значимых в условиях проявления различных форм АГ (рис.2). С одной стороны регуляция АД, осуществляемая целостной ренин-альдостерон -ангиотензиновой

системой, реализуется на конечном этапе на уровне ангиотензина-П, синтезируемого под действием АПФ. Последний является классической «мишенью» действия ингибиторов фермента – традиционных средств антигипертензивной терапии. С другой стороны, функциональным проявлением повышенной активности симпатической нервной системы организма является выброс норадреналина из нервных окончаний, увеличение тонуса резистивных сосудов и, соответственно, системного АД. Развитие этого пути очевидно характерно для патогенеза АГ в составе метаболического синдрома Х, в частности инсулинорезистентности. Этот механизм контролируется имидазолиновыми рецепторами, стимуляция которых моксонидином приводит к снижению активности перечисленных функциональных звеньев симпатической системы, уменьшению гликогенолиза, повышению захвата глюкозы клетками и чувствительности тканей к инсулину, препятствуя тем самым повышению АД.



Рисунок 2.

Соотношение симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.
«Мишени» действия моксонидина и эналаприла.

Таким образом, выявляются два независимых, но сопряженных звена регуляции артериального давления. Существенно заметить, что фактором сопряженности, согласно приведенных выше данных, оказывается величина исходной активности АПФ в сыворотке крови. Активность фермента значительно варьирует у больных АГ различного генеза и сложности. Следует подчеркнуть, что у больных с АГ в сочетании с инсулинорезистентностью и с исходно высокой

активностью АПФ именно моксонидин в наибольшей степени влияет на снижение активности этого фермента (10, 11). У пациентов с эссенциальной формой АГ этот симпатомиметик оказывается значительно менее эффективным в группе с исходно высокой активностью АПФ.

О непосредственной сопряженности АПФ-зависимого и симпатического контроля АД свидетельствуют фармакологические данные, где было показано, что гипотензивная активность агонистов I-1-имидазолиновых рецепторов связана со снижением концентрации норадреналина и ренина в крови (12). Последние данные дополняются информацией об ингибировании моксонидином активности ренин-ангиотензиновой системы и снижении секреции альдостерона из коры надпочечников (13).

Как практический вывод, могла бы следовать рекомендация о полезности диагностической оценки исходной активности АПФ у пациентов с различными формами АГ для выбора соответствующей терапии. Более полная картина могла бы включать учет кининового, депрессорного звена регуляции давления, также зависящего от активности АПФ.

Современные фармакологические подходы позволяют прицельно воздействовать и на другие терапевтические «мишени», так как набор препаратов, избирательно блокирующих ангиотензиновые, кининовые или адренорецепторы, в настоящее время достаточно велик; однако лишь немногие из них действительно используются в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Armah B.J., Hofferber H., Stenzel W.* (1988) Drug Resist. **38**, 11, 1426-1434.
2. *Ernsberger B.* (1996) In: XVIII Congress of the ESC - Birmingham, August 28, 60.
3. *Fogari R., Zoppi A.* (2000) European Heart J. **2**, H7-H13.
4. *Гомазков О.А.* (2000) Ангиотензин-превращающий фермент: бинарная функция, ингибиторы и роль кининового звена. «Пептиды в кардиологии», «Материк-Альфа». М. 40-61.
5. *Ehlers M.R., Riordan J.F.* (1990) Angiotensin converting enzyme. Biochemistry and molecular biology. In: Hypertension. Pathophysiology. Diagnosis and Management; Eds J.Laragh, B.Brenner. Raven Press. NY.1217-1231
6. *Vanhoute P.M.* (1996) Кардиология. **36**, 11, 71-79.
7. *Cong N.D., Hamaguchi K., Saikawa T.* (1999) Proc Soc Exp Biol Med. **220**, 11, 46-51.
8. *Малыгина Н.А., Костомарова И.Ю., Криводубская Т.Ю.* (2000) Кардиология. **40**, 4, 19-22.
9. *Комиссарова Н.В., Сиелс В.Е., Гомазков О.А.* (1982) Бюлл. эксп. биол. мед, **64**, 6, 3-5.
10. *Aparina T.V., Gomazkov O.A., Britov A.N., Dilakyan E.A* (1999) Dtsch. Med. Wochenschr. **124** (S3): P116.

11. Britov A.N., Aparina T.V., Gomazkov O.A., Nebieridze D.V., Dilakyan E.A. (2000) European conference on management of coronary heart disease. Abstract book. A-8, Nice, France.
12. Kirch W., Hutt H.J. (1990) J Clin. Pharmacol 1990. 30, 1088-1095.
13. Mitrovic V., Patyna W.D. et al. (1991) Cardiovasc. Drugs and Therapy. 5, 967-872.

Поступила 19.03.01.

ACE-DEPENDENT AND SYMPATHETIC COMPONENTS OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE REGULATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION.

T.V. APARINA¹, O.A. GOMAZKOV², E.A. DILAKYAN², A.N. BRITOV¹

¹National Research Centre for Preventive Medicine,

²Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry RAMS,

Pogodinskaja St., 10, Moscow. Russia, 119992 Moscow.

Fax: (007) (095) 245-08-57, E-mail: gomazkov@ibmh.msk.su

The development of arterial hypertension is accompanied by impairment of the normal ratio of the "ACE-depending" and of the sympathetic nervous system, correlates with the action on the main pharmacological "targets": I-1-imidazoline receptors (moxonidine) or the ACE activity (enalapril). The aim of the present investigation was to determine the hypotensive and metabolic effects of moxonidine and enalapril depending on the basal ACE activity in patients with arterial hypertension, complicated with the metabolic syndrome. Effectiveness of moxonidine and enalapril administration (during 24 weeks) depended on the basal ACE activity in the hypertensive patients: (a) in the group of patients with low basal ACE activity moxonidine very effectively decreased systolic and diastolic blood pressure, compared with the group of patients with high basal ACE activity; (b) influence of enalapril on the level of arterial blood pressure was more pronounced with high basal ACE activity. In conclusion: choosing a hypotensive treatment for patients with the metabolic syndrome, it is advisable to take into account the basal ACE activity levels.

Key words: Arterial blood pressure regulation, essential hypertension, angiotensin-converting enzyme, moxonidin, enalapril.