

Оценка взаимосвязи функциональной активности эндотелия сосудов и суточной динамики артериального давления при артериальной гипертензии на фоне терапии антагонистами рецепторов ангиотензина

Н.Г. Потешкина, Г.Б. Селиванова*, Т.Ж. Жалсараев

Российский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Endothelial functional activity and circadian blood pressure dynamics in hypertensive patients treated with angiotensin receptor antagonists

N.G. Poteshkina, G.B. Selivanova*, T.Zh. Zhalsaraev

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить взаимосвязи функциональной активности эндотелия сосудов и показателей суточного профиля (СП) АД у больных с неконтролируемой в амбулаторных условиях артериальной гипертензией (АГ) 1-2 ст. на фоне терапии кандесартаном и лозартаном.

Материал и методы. В исследование включены 60 больных в возрасте 35-65 лет, из которых были сформированы 2 группы (гр.). I гр. – 31 больной АГ, из них 15 мужчин и 16 женщин, средний возраст $46,1 \pm 7,1$ лет, принимающих в качестве антигипертензивной терапии (АГТ) лозартан. Во II гр. включены 29 больных: 12 мужчин и 17 женщин, средний возраст $47,2 \pm 6,8$ лет, принимающих в качестве АГТ кандесартан. Проводили суточное мониторирование (СМ) АД и определение уровня стабильных конечных метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови, в качестве показателей функциональной активности эндотелия сосудов.

Результаты. При сравнительном анализе препаратов по влиянию на СП АД получено достоверное преимущество кандесартана над лозартаном по ряду показателей СМАД. При лечении кандесартаном выявлена достоверная положительная динамика в виде увеличения уровня NOx в сыворотке крови с $38,56 \pm 4,68$ мкМ/л до $89,17 \pm 10,5$ мкМ/л ($p < 0,0001$). В гр. лозартана обнаружена достоверная положительная динамика в виде увеличения уровня NOx в сыворотке крови с $37,19 \pm 2,43$ мкМ/л до $59,32 \pm 7,03$ мкМ/л ($p < 0,001$). При корреляционном анализе получены данные о достоверной взаимосвязи уровня NO в сыворотке крови и основных показателей СП диастолического АД исходно и на фоне лечения кандесартаном. Аналогично, как в случае с кандесартаном, в гр. лозартана была обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием NOx и показателями СМАД.

Заключение. Кандесартан обладает достоверным преимуществом над лозартаном по влиянию на СП АД и активность эндотелиальной функции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина, суточный профиль артериального давления, оксид азота, эндотелиальная функция.

Aim. To assess the associations between endothelial functional activity and circadian blood pressure profile (CBPP) in hypertensive patients (Stage I-II arterial hypertension, uncontrolled in ambulatory settings) who were administered candesartan and losartan.

Material and methods. The study included 60 patients, aged 35-65 years. All participants were divided into two groups: Group I (n=31; 15 men, 16 women; mean age $46,1 \pm 7,1$ years) receiving losartan, and Group II (n=29; 12 men, 17 women; mean age $47,2 \pm 6,8$ years) receiving candesartan. The examination included 24-hour BP monitoring (BPM) and the measurement of serum levels of nitric oxide (NO) stable end products, as the markers of endothelial functional activity.

Results. Candesartan demonstrated a more pronounced beneficial effect on several 24-hour BPM parameters, compared to losartan. The candesartan group showed a significant increase in serum NO (NOx) levels (from $38,56 \pm 4,68$ to $89,17 \pm 10,5$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$). In the losartan group, serum NO (NOx) levels increased from

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: SelivanovaGB@rosminzdrav.ru

[Потешкина Н.Г. — заведующая кафедрой общей терапии ФУВ, Селиванова Г. Б. (*контактное лицо) — профессор кафедры, Жалсараев Т. Ж. — аспирант кафедры].

37,19±2,43 to 59,32±7,03 μmol/l ($p<0,001$). Serum NO levels significantly correlated with the main CBPP parameters for diastolic BP, both at baseline and during the candesartan treatment. Similarly, the losartan group demonstrated a significant negative correlation between NO levels and 24-hour BPM parameters.

Conclusion. The beneficial effects on CBPP and endothelial functional activity were more pronounced for candesartan, compared to losartan.

Key words: Arterial hypertension, angiotensin receptor antagonists, circadian blood pressure profile, nitric oxide, endothelial function.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире — 17,5 млн. смертей в год. При этом 7,6 млн. человек (чел.) ежегодно умирают от инфаркта миокарда (ИМ), а 5,7 млн. чел. — от инсульта (МИ). По предварительным прогнозам, общее количество смертей от ССЗ к 2020г составит ~ 25 млн. [2,25,26]. Развитие эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение ССЗ и смертности от них, приоритетно для любой профилактической программы. Это направление не только эффективно с экономической позиции, но и заслуживает особого внимания с точки зрения числа спасенных жизней на количество пролеченных лиц. В этой связи выделение лиц с артериальной гипертензией (АГ) и дополнительными факторами риска (ФР), понимание механизмов, ответственных за развитие поражений органов-мишеней (ПОМ) и клинически манифестированных событий, представляется чрезвычайно актуальным [4,24,27].

В настоящее время установлено, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет большое значение как один из основных механизмов развития АГ и ПОМ, а в дальнейшем сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Препараты, блокирующие активность этой системы, находят все более широкое применение в клинической практике. Наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента для коррекции повышенного артериального давления (АД) назначают блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) или сартаны, основной механизм действия которых — блокада рецепторов ангиотензина II (АТII) 1-го типа (АТ₁), что препятствует реализации большинства его нежелательных эффектов [4,22,28]. Несмотря на наличие разных свойств у представителей класса БРА, которые могут влиять на снижение риска ССО, клинические исследования, сравнивающие их эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий (ССС), не проводились. Целью исследования, выполненного в Швеции, была проверка гипотезы о том, что кандесартан и лозартан по-разному влияют на риск ССО у пациентов с АГ, и при этом снижение риска не зависит от снижения АД.

В 72 клинических центрах Швеции были отобраны истории болезни пациентов, которым назначались кандесартан или лозартан, за период 1999-2007 гг. Из 14100 пациентов с АГ,

6771 принимал лозартан и 7329 — кандесартан. Пациенты были внесены в Шведский национальный регистр госпитализаций и летальных исходов. В группах (гр.) лозартана и кандесартана не зафиксировано различий в степени (ст.) снижения АД за время наблюдения. В гр. кандесартана по сравнению с лозартаном был ниже риск ССС ($p=0,006$), сердечной недостаточности (СН) ($p=0,0004$), аритмий ($p=0,03$) и заболеваний периферических артерий ($p=0,01$). Отсутствие различий в ст. снижения АД позволяет предположить, что неодинаковое снижение риска ССО обусловлено другими механизмами, связанными с различиями в фармакологических свойствах препаратов [1,3,23].

Кандесартан положительно влияет на маркеры окислительного стресса и показатели свертываемости крови, что снижает скорость развития атеросклероза [26]. Вероятно, эта особенность действия кандесартана позволила добиться снижения риска развития заболеваний периферических артерий на 39 % по сравнению с лозартаном. Не было получено различий между кандесартаном и лозартаном в способности уменьшать риск развития МИ. Этот факт может быть объяснен с точки зрения равного снижения АД в обеих гр. [28].

Проведение таких клинических исследований помогает сравнить результаты лечения любым антигипертензивным препаратом (АГП) в реальной клинической практике, что невозможно сделать в рандомизированных, клинических исследованиях. Результаты исследований в реальной практике чрезвычайно важны для принятия решения о тактике лечения пациента. В России проведение таких исследований в настоящий момент не представляется возможным из-за отсутствия единых баз данных и регистров пациентов. Результаты этого исследования доказали, что лечение кандесартаном по сравнению с лозартаном достоверно сокращает риск развития ССО и смерти от них на 14,4 % независимо от снижения АД у пациентов с АГ. Большее снижение риска ССО при лечении кандесартаном было связано с меньшим риском развития СН (-36 %) и нарушений ритма сердца (-20 %) по сравнению с лозартаном. Этот факт свидетельствует о значительной роли фармакологических различий в способности препаратов одного класса снижать риск развития ССО и смерти от них [1,3,27].

Несомненно, БРА являются высокоэффективными лекарственными средствами, улучшающими прогноз больных ССЗ. Очевидно, их эффективность обусловлена не столько антигипертензивным действием, сколько влиянием на другие, неизученные механизмы развития ССЗ. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования механизмов действия БРА и более четкое определение показаний к их назначению [2,21]. В этой связи необходимо отметить роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в генезе АГ. При АГ была доказана ЭД для периферической, коронарной, почечной микро- и макроциркуляции [8-23]. Хроническое ингибирование эндотелиальной **NO-синтазы (eNOS) в эксперименте** быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органые поражения [9,24].

Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение оксида азота (NO) в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может приводить к АГ. Специфическая инактивация гена eNOS сопровождается увеличением среднего АД на ~ 15-20 мм рт. ст. [25]. Доказано, что пациенты с АГ обладают менее выраженной вазодилатирующей реакцией на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной гр. [26]. Установлено наличие поражения эндотелий-зависимой вазодилатации при эссенциальной АГ, которая, по-видимому, обусловлена нарушением продукции NO [9,27]. Есть сообщения о связи повреждений системы L-аргинин-NO с увеличением вазоконстрикторных простагландинов: увеличение содержания вазоконстрикторных простагландинов и свободных радикалов вызывает уменьшение активности NO. Однако остается множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение АГ [18-31].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности влияния лозартана и кандесартана на уровень NO в сыворотке крови и показатели суточного профиля АД от активности эндотелиальной функции.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных в возрасте 35-65 лет, из которых были сформированы 2 гр. I гр. составил 31 больной АГ, из них 15 мужчин и 16 женщин, средний возраст $46,1 \pm 7,1$ лет, принимавших в качестве антигипертензивной терапии (АГТ) лозартан в дозе 50-100 мг/сут. Во II гр. вошли 29 больных длительной АГ: 12 мужчин и 17 женщин, средний возраст $47,2 \pm 6,8$ лет, принимавших в качестве АГТ кандесартан в дозе 8-16 мг/сут. (таблица 1). Диагноз АГ был установлен на основании анамнеза и результатов клинико-инструментального обследования.

Критериями включения в исследование являлись: наличие гипертонической болезни I, II стадии (стд.), АГ I, 2 ст.; отсутствие адекватного контроля АГТ и уровня

АД в амбулаторных условиях; отсутствие противопоказаний для приема БРА, а также нежелательных явлений в анамнезе при лечении данными препаратами; согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из данного исследования служили: сахарный диабет I и II типа; ишемическая болезнь сердца; недостаточность кровообращения II стд. и выше (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 1935); почечная и/или печеночная недостаточность; симптоматическая АГ; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, дисциркуляторная энцефалопатия II-III стд.; онкологические и психические заболевания, тяжелая патология внутренних органов; беременность и лактация.

Подробно собирали анамнез заболевания, особое внимание уделялось длительности повышения АД, а также эффективности ранее проводимой медикаментозной терапии и реакции на нее. Все больные прошли стандартное общеклиническое обследование: биохимический и клинический анализ крови, мочи, а также электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование АД (СМАД).

Для оценки состояния эндотелиальной функции проводили забор крови исходно — при поступлении больного в стационар и через 4 нед. после приема препарата (амбулаторно) для определения в сыворотке крови содержания стабильных конечных метаболитов NO, а именно нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), или суммарных NO_x [8]. В настоящий момент в доступной литературе отсутствуют данные о конкретных нормативных значениях содержания NO и его метаболитов в сыворотке крови чел., поэтому оценку NO_x осуществляли в динамике, т. е. исходно и на фоне терапии.

СМАД выполняли на аппарате фирмы "BPLab" МнСДП-2 в динамике: исходно — на 2-3 сут. пребывания больного в стационаре и через 4 нед. после приема препарата (амбулаторно), днем АД регистрировали каждые 15 мин, ночью каждые 30 мин. Субъективные ощущения во время исследования, физическая активность, время приема препаратов регистрировались пациентом в дневнике. Для оценки СП АД использовались следующие показатели: средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в течение сут. (днем — с 6.00 до 22.00, ночью — с 22.00 до 6.00), в период бодрствования и во время сна; максимальные и минимальные значения САД, ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сут., день (д) и ночь (н); суточный индекс (СИ), характеризующий степень ночного снижения САД и ДАД, который определяется в виде разницы среднедневного и средненочного САД (или ДАД) к его среднедневному значению, в норме составляющий 10-20 %; вариабельность (Var) АД рассчитывали как стандартное отклонение САД и ДАД от средних значений за сут., день и ночь (днем: VarСАД — в норме < 15 мм рт.ст., VarДАД — в норме < 14 мм рт.ст., ночью: VarСАД — в норме < 15 мм рт.ст., VarДАД — в норме < 12 мм рт.ст.; индекс времени (ИВ) АГ; нормативные значения: днем САД < 20 %, ДАД < 15 %, ночью САД и ДАД < 10 %, за сут. САД и ДАД < 25 %.

Обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

	Гр. I	Гр. II
Количество больных	31	29
Мужчины	15 (49,1 %)	12 (45,4 %)
Женщины	16 (50,9 %)	17 (58,6 %)
Средний возраст, лет	46,1 ± 7,1	47,2 ± 6,8
Длительность АГ, лет	7,4 ± 5,34	7,8 ± 3,1
Ст. АГ, кол-во больных (n)	1 ст., 15 2 ст., 16	1 ст., 14 2 ст., 15

Таблица 2

Динамика показателей СМАД и NOx на фоне лечения (Mean±SEM)

	Гр. I исходно (кандесартан)	Гр. I на фоне лечения (кандесартан)	Гр. II исходно (лозартан)	Гр. II на фоне лечения (лозартан)
Уровень NO (NOx) в сыворотке крови, мкМ	38,6±4,68	89,2±10,5**	37,2±2,43	59,3±7,03**
ИВ ДАДд, мм рт.ст.	72,8±9,3	22,8±3,4**	69,8±7,3	42,8±5,4**
ИВ ДАДн, мм рт.ст.	65,4±7,5	33,5±4,1**	71,4±2,5	54,5±6,1*
ВарДАДд, мм рт.ст.	20,1±2,5	10,7±1,9**	23,4±6,5	17,2±2,9**
ВарДАДн, мм рт.ст.	19,4±1,6	9,1±1,5*	20,4±1,6	13,3±1,9*
СИ ДАД (%)	5,8*		4,8*	

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе препаратов по влиянию на СП АД показано достоверное преимущество кандесартана над лозартаном по ряду показателей СМАД. В гр. кандесартана ИВ ДАДд уменьшился на 50,0 %, ИВ ДАДн уменьшился на 31,9 %, ВарДАДд снизилась на 46,8 %, показатель ВарДАДн регрессировал на 53,1 %, СИ ДАД снизился на 5,8 % (таблица 2). В гр. лозартана ИВ ДАДд снизился на 27,0 %, ИВ ДАДн — на 16,9 %, ВарДАДд снизилась на 26,5 %, ВарДАДн регрессировал на 34,9 % и СИ ДАД снизился на 4,8 % (p<0,05) (таблица 2).

При лечении пациентов с АГ кандесартаном выявлена достоверная положительная динамика в виде увеличения содержания NOx в сыворотке крови. В гр. лозартана была также получена достоверная положительная динамика в виде увеличения уровня NOx в сыворотке крови (таблица 2, рисунок 1). При корреляционном анализе получены данные о достоверной взаимосвязи содержания NO в сыворотке крови и основных показателей СП ДАД исходно и на фоне лечения кандесартаном.

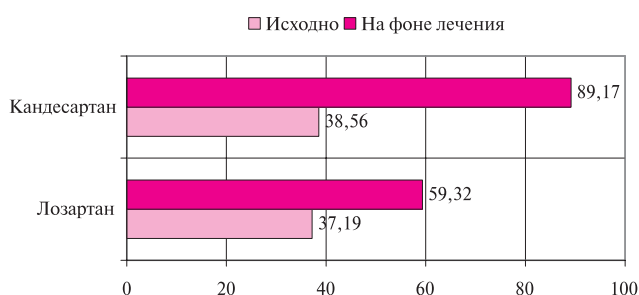


Рис. 1 Уровень NOx в сыворотке крови.

В гр. кандесартана выявлена обратная корреляционная связь между исходным содержанием NO и такими исходными показателями СМ АД, как: ВарДАДд (r= -0,87, p<0,001), так и ВарДАДн (r= -0,94, p<0,001); средним ДАДд (r= -0,45, p<0,001), средним ДАДн (r= -0,90, p<0,001); ИВ ДАДд (r= -0,84, p<0,001) и ИВ ДАДн (r= -0,76, p<0,001). Отмечена сильная обратная корреляционная связь между уровнем NO и показателями СМ АД на фоне лечения кандесартаном через 4 нед. после его применения — ВарДАДд (r= -0,94, p<0,001), ВарДАДн (r= -0,93, p<0,001); средним ДАДд (r= -0,84, p<0,001), средним ДАДн (r= -0,62, p<0,05); ИВ ДАДд (r= -0,95, p<0,001), ИВ ДАДн (r= -0,81, p<0,001) (таблица 3).

Таким образом, нормализация значений основных показателей СМ АД находилась в тесной взаимосвязи с увеличением продукции NO эндотелием сосудов, т. е. повышением активности эндотелиальной функции.

Как и в случае с кандесартаном, в гр. лозартана имела место обратная корреляционная связь между исходным содержанием NOx и такими исходными показателями СМ АД, как: ВарДАДд (r= -0,87, p<0,001), так и ВарДАДн (r= -0,94, p<0,001); ИВ ДАДд (r= -0,84, p<0,001) и ИВ ДАДн (r= -0,76, p<0,001); СИ ДАД (r= -0,58, p<0,001) (таблица 3).

Обнаружена умеренная обратная корреляционная связь между уровнем NOx и аналогичными показателями СМ АД при лечении лозартаном через 4 нед. после его применения: ВарДАДд (r= -0,51, p<0,001), ВарДАДн (r= -0,45, p<0,001); ИВ ДАДд (r= -0,62, p<0,001), ИВ ДАДн (r= -0,43, p<0,001); СИ ДАД (r= -0,53, p<0,001). Однако на фоне лечения

Корреляция динамики показателей СМАД и содержания NOx

	Гр. I исходно (лозартан)	Гр. I I на фоне лечения (лозартан)	Гр. II исходно (кандесартан)	Гр. II на фоне лечения (кандесартан)
Уровень NOx в сыворотке крови				
ИВ ДАДд	r= -0,84*	r= -0,62*	r= -0,84*	r= -0,95*
ИВ ДАДн	r= -0,76*	r= -0,43*	r= -0,76*	r= -0,81*
ВарДАДд	r= -0,87*	r= -0,51*	r= -0,87*	r= -0,94*
ВарДАДн	r= -0,94*	r= -0,45*	r= -0,94*	r= -0,93*
СрДАДд	r= -0,83	r= -0,49	r= -0,45*	r= -0,84*
СрДАДн	r= -0,78	r= -0,53	r= -0,90*	r= -0,62*
СИ ДАД	r= -0,61	r= -0,58	r= -0,64	r= -0,78*

Примечание: * – p<0,001.

кандесартаном между содержанием NOx и результатами СМ АД была установлена сильная обратная корреляционная связь: ВарДАДд (r= -0,94, p<0,001), ВарДАДн (r= -0,93, p<0,001); ИВ ДАДд (r= -0,95, p<0,001), ИВ ДАДн (r= -0,81, p<0,001); СИ ДАД (r= -0,78, p<0,001) (таблица 3).

Необходимо отметить, что основным механизмом действия БРА на систему NO у больных АГ является, как известно, блокада AT₁-рецепторов, приводящая к снижению продукции суперокислительных радикалов и возрастанию биодоступности NO. Т.к. стимуляция AT₁-рецепторов способствует образованию суперокислительных радикалов, инактивирующих NO, а стимуляция AT₂-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), то направленность эффекта AT II (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады AT₁-рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных AT₂-рецепторов, что приводит к повышению биодоступности NO [5,7,11,12,14-16,22].

Результаты экспериментальных исследований о влиянии БРА на продукцию NO противоречивы. На фоне назначения лозартана у крыс со спонтанной АГ Cachoeiro J, et al 1995 не обнаружили усиления синтеза NO. Об интенсивности образования NO судили по содержанию в аорте цГМФ, продуцируемого при участии фермента гуанилатциклазы, которая, собственно, и является мишенью воздействия NO. Другие исследователи наблюдали увеличение уровня цГМФ в аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана, из чего сделан вывод об усилении синтеза NO [9]. На такой же модели АГ предварительное введение лозартана полностью предотвращало влияние AT II на образование суперокислительного аниона [23]. Установлено, что у крыс со спонтанной АГ нарушение синтеза NO в надпочечниках способствовало возникновению и поддержанию АГ. Доказано, что лозартан регули-

ровал увеличение нейрональной NO-синтазы в надпочечниках у крыс, восстанавливая, таким образом, синтез NO [13].

Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение эндотелиальной функции резистивных артерий на фоне терапии лозартаном за счет увеличения продукции NO [29]. Есть данные, что на фоне применения ирбесартана у пациентов с АГ происходит повышение активности eNOS в плазме и эритроцитах и увеличение концентрации стабильных NOx [20,21]. Доказано, что кандесартан у пациентов с эссенциальной АГ вызывал улучшение эндотелий-зависимой релаксации плечевой артерии за счет повышения тонического выделения NO [6]. Назначение валсартана улучшало эндотелиальную функцию, нормализовало активность почечной ксантил-оксидоредуктазы, увеличивало образование брадикинин-опосредованного NO в почках [19]. Экспериментальные исследования на крысах установили, что в ответ на уменьшение натрия и инфузию валсартана происходит увеличение AT II, который стимулирует AT₂-рецепторы, что запускает каскад брадикинина и NO [17].

Следует отметить, что ряд авторов рассматривают ЭД как основной механизм становления АГ [18]. Закономерно возникает вопрос: если существует взаимосвязь между АГ и ЭД, то означает ли это, что коррекция АГ автоматически приведет к улучшению эндотелиальной функции? Ряд авторов считает, что АГП должны не только адекватно снижать АД, но и корригировать ЭД [9]. Тем более, что часто врачи в реальной клинической практике поздно начинают корригировать ФР, когда они уже в течение длительного времени влияют на организм, когда механизм ЭД уже запущен и, следовательно, процессы атеросклероза и атеротромбоза развиваются. Поэтому требуется коррекция не только АГ, но и ЭД. Фактически это означает, что снижение АД без коррекции ЭД не может рассматриваться как успешно решенная клиническая задача. Таким образом, коррекция ЭД имеет важное клиническое значение. На клиническое значение ЭД и ее коррекцию впер-

вые было указано в Европейских рекомендациях по контролю АД [24].

Заключение

Отражена зависимость между увеличением концентрации NOx в крови, т. е. повышением активности эндотелиальной функции, и нормализацией показателей СП АД, причем более

эффективной при лечении кандесартаном. Полученные результаты свидетельствуют, что кандесартан по сравнению с лозартаном достоверно эффективнее влияет на активность эндотелиальной функции и, соответственно, на показатели СП АД, такие как: ИВ гипертензии ДАД днем и ночью, ВарДАД днем и ночью и СИ ДАД.

Литература

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии 2010; 4. Кардиология. Cons med. Электронный ресурс [http://www.con-med.ru/magazines/magazines/special/gypertens/article/20372].
2. Бова А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике. Медицинские новости 2009; 6: 11-5.
3. Карпов Ю.А. Лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: роль блокады РААС с помощью сартанов. РМЖ 2008; 16 (11): 1554-7.
4. Carey RM, Zhi-Qin Wang, Siragy HM. Role of the Angiotensin Type 2 Receptor in the Regulation of Blood Pressure and Renal Function. Hypertension 2000; 35(5): 15.
5. Siragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. Hypertension 2000; 35(5): 1074-7.
6. Stoll M, Steckelings M, Paul M, et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. J Clin Invest 1995; 95: 651-7.
7. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia. Issue 59. 1999; 21 (1): 22-9.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. Клинический журнал 2005; 6: 15-8.
9. Welch WJ, Wilcox CS. Receptor antagonist combats oxidative stress and restores nitric oxide signaling in the SHR. Kidney Int 2001; 59(4): 1257-63.
10. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. Hypertension 1996; 28: 635-40.
11. Chung O, Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end organ protection. Am J Hypertension 1999; 12: 150-6.
12. Schiffrin EL, Park JB, Touyz RM. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan. Circulation 2000; 101: 1653.
13. Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2-receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanisms. Hypertension 1998; 3: 349-55.
14. Habib JB, Bossaller C, Wells S, et al. Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110. Circ Res 1986; 58: 305-9.
15. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus [clinical conference]. Hypertension 1992; 20(2): 253-63.
16. Ledingham JM, Laverty R. Basilar artery remodelling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000; 27(8): 642-6.
17. Nakajima M, Hutchinson H, Morishita R, et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: Gain of function study using in vivo gene transfer. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 10663-7.
18. Qadri F, Arens T, Schwartz EC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1-receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats. Jpn J Pharmacol 2001; 85(4): 365-9.
19. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14(2): 127-32.
20. Ringborg A, Martinell M, Stalhammar J, et al. Resource use and costs of type 2 diabetes in Swede — estimates from population-based register data. Int J Clin Pract 2008; 62 (5): 708-16.
21. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004; 110(17): 2618-26.
22. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348 (7): 583-92.
23. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. МГМСУ им. Н.А. Семашко. Электронный ресурс: [http://med-lib.ru/speclit/card/55.php] 2010.
24. Cardio.medi.ru. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Электронный ресурс: [http://medi.ru/doc/a1511503.htm] 3, 2009.
25. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов. РМЖ 2009; 17(18): 1188-93.
26. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему. РМЖ 2008; 16(11): 1609-15.
27. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. Р.Г. Оганова. 2-е издание. М.: Изд-во "Силицей-Полиграф" 2009; 528 с.
28. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 1762-7.
29. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. Hypertension 1998; 31(pt 2): 335-41.
30. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens Suppl 1996; 14(5): S83-93.
31. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. Circulation 1993; 87: 1468-74.

Поступила 11/05-2011