

## Острые сосудистые эффекты блокатора рецепторов к ангиотензину II олмесартана у здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления: влияние на ренин-альдостероновую систему

Л.М. Резник, Д. Катанзаро, Ж.Е. Сеалей, Дж.Х. Лараг

Центр артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, отделение патофизиологии, Университет Корелла, Вейл медицинский Колледж, Нью-Йорк

## Acute vascular effects of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in normal subjects: relation to the renin-aldosterone system

L.M. Resnick, D. Catanzaro, J.E. Sealey, J.H. Laragh

Hypertension and Cardiovascular Centers, the Division of Cardiovascular Pathophysiology, Cornell University Weill College of Medicine, New York

Связь между клиническими эффектами блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) и активностью рениновой системы недостаточно изучена. В исследовании у 12 лиц с нормальными уровнями артериального давления (АД) и без сопутствующей медикаментозной терапии измерялось АД, определялись показатели податливости артерий крупного (С1) и мелкого калибра (С2), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), активности ренина плазмы (АРП), а также суточной экскреции натрия (ЭНа) и альдостерона с мочой. Показатели определялись исходно и через 1, 2, 4 и 24 ч после однократного приема плацебо либо 5, 20 или 40 мг БРА олмесартана медоксомила.

Исходные уровни ОПСС были обратно связаны с показателями ЭНа ( $r=-0,3$ ;  $p=0,04$ ). Чем выше был уровень ЭНа, тем более выраженной была вазодилатация. Оба параметра податливости сосудистой стенки были обратно связаны с исходным уровнем АРП ( $r=-0,32$ ;  $p=0,03$  для С1;  $r=-0,35$ ;  $p=0,02$  для С2). АРП служила предиктором динамики С1 ( $r=0,43$ ;  $p=0,004$ ) и С2 ( $r=0,33$ ;  $p=0,04$ ) после приема олмесартана. Чем выше была исходная АРП, тем ниже были значения С1 и С2, и тем более выраженной была положительная динамика параметров сосудистой податливости после приема олмесартана.

По результатам многофакторного дисперсионного анализа, после приема олмесартана отмечалось достоверно более выраженное снижение исходных уровней систолического и диастолического АД (САД и ДАД) ( $p=0,003$  и  $p<0,0001$ , соответственно), по сравнению с плацебо. Исходные уровни АРП были связаны со степенью снижения АД после приема олмесартана ( $r=-0,414$ ;  $p=0,012$  для САД;  $r=-0,561$ ;  $p<0,0001$  для ДАД). В частности, чем выше была исходная АРП, тем более выраженным был антигипертензивный эффект олмесартана. Большому снижению АД соответствовало более выраженное ответное повышение АРП ( $r=-0,44$ ;  $p=0,007$ ). Наконец, по сравнению с приемом плацебо, прием каждой из доз олмесартана сопровождался достоверным ( $p=0,05$ ) уменьшением экскреции альдостерона. Во-первых, обратная связь между ЭНа и ОПСС отражает роль взаимодействия объемных и вазоконстрикторных факторов в поддержании нормального уровня АД. Во-вторых, АРП следует рассматривать в качестве физиологической детерминанты податливости артериальной стенки у лиц с нормальным АД и ответа на прием БРА олмесартана. Оценка уровней АРП может быть использована для прогноза индивидуальной клинической реакции на прием БРА.

**Ключевые слова:** активность ренина плазмы, податливость артериальной стенки, альдостерон, роль объемных и вазоконстрикторных факторов в регуляции артериального давления.

The extent to which the clinical effects of angiotensin receptor blockers (ARB) are related to ambient renin system activity remains poorly defined. Therefore, we measured blood pressure (BP), large (C1) and small (C2) arterial compliance, systemic vascular resistance (SVR), plasma renin activity (PRA), and the 24-h urinary excretion of sodium (UNaV) and aldosterone before and 1, 2, 4, and 24 h after administration of single doses of placebo, and 5, 20, and 40 mg of the ARB olmesartan medoxomil to 12 unmedicated normotensive subjects.

In the basal state, SVR was inversely related to UNaV ( $r=-0,3$ ,  $p=0,04$ ); the greater the UNaV, the more vasodilated the subject. Indices of arterial compliance, both C1 ( $r=-0,32$ ,  $p=0,03$ ) and C2 ( $r=-0,35$ ,  $p=0,02$ ) were inversely

[\*Адаптированный перевод из журнала АЖН 2004; 17: 203-208].

related to the basal PRA. Renin also predicted olmesartan-induced changes in C1 ( $r=0,43$ ,  $p=0,004$ ) and C2 ( $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ). The greater the basal PRA, the less the arterial compliance, and the more compliance improved after olmesartan.

Both systolic ( $p=0,003$ ) and diastolic ( $p<0,0001$ ) BP fell significantly on olmesartan compared with placebo (MANOVA with time), and relations were observed between the basal PRA and olmesartan-induced changes in pressure (systolic BP:  $r=-0,414$ ,  $p=0,012$ ; diastolic BP:  $r=-0,561$ ,  $p<0,0001$ ) — the greater the initial PRA, the more olmesartan lowered BP. Furthermore, the more pressure fell, the more PRA rose reciprocally ( $r=-0,44$ ,  $p=0,007$ ). Finally, aldosterone excretion fell ( $\text{sig}=0,05$ ) on each dose of olmesartan compared with placebo.

We conclude that 1) the inverse relation of UNaV and SVR illustrates the reciprocal role of volume versus constrictor factors in maintaining normal BP; and 2) PRA is a physiologic determinant of arterial compliance in normal individuals and of the response to the ARB olmesartan. Measurement of PRA may help to predict clinical ARB responses in individual subjects.

**Key words:** plasma renin activity, arterial compliance, aldosterone, volume-vasoconstriction analysis of blood pressure.

Большинство современных руководств по антигипертензивной терапии (АГТ) основаны на результатах крупных, клинических исследований, в которых препараты первого ряда назначаются рандомизированно, с последующим добавлением других лекарственных средств, в соответствии с протоколом. Существует ряд возражений против применения подобной схемы АГТ в условиях клинической практики [1]. В то же время, недостаточное внимание уделяется проблеме индивидуального подбора антигипертензивных препаратов (АГП), с учетом соответствия между механизмом действия АГП и патофизиологическими особенностями гипертензии (АГ) у каждого пациента. Подобный индивидуализированный подход основывается на объемно-вазоконстрикторной теории регуляции уровня артериального давления (АД) у человека [2]. Согласно этой теории, уровень АД определяется взаимодействием между вазоконстрикцией, под действием ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и факторами, регулирующими экскрецию натрия (ЭNa) и объем циркулирующей крови (ОЦК). В соответствии с этой теорией, препараты, которые обладают антагонистическим действием в отношении РАС — например,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) [3] и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [4, 5], проявляют максимальный антигипертензивный эффект у лиц с повышением активности ренина плазмы (АРП). Диуретики [6] и антагонисты кальция [7, 8], напротив, наиболее эффективны у лиц со сниженной АРП [9].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) представляют собой новый класс лекарственных средств, применяемых для лечения как АГ, так и застойной сердечной недостаточности (СН). В отдельных клинических группах пациентов БРА могут также оказывать органопротективное действие [10, 11]. В то же время, несмотря на хорошо изученный механизм действия этих препаратов (селективная блокада рецепторов ангиотензина II 1-го типа,  $AT_1$ ), остается открытым вопрос, в какой степени выраженность антигипертензивного эффекта БРА определяется эндогенной активностью РАС. Подавление продук-

ции альдостерона, ранее продемонстрированное для ИАПФ, остается недостаточно изученным для БРА.

Цели этого пилотного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования БРА олмесартана включали в себя: (1) сравнительный анализ роли объемных и вазоконстрикторных факторов у здоровых лиц в условиях, максимально приближенных к повседневным; (2) оценку влияния АРП на выраженность эффектов БРА у человека; (3) изучение влияния приема БРА на экскрецию альдостерона. Все участники исследования — здоровые лица с нормальными уровнями АД. Оценка острых эффектов приема различных доз БРА олмесартана на показатели АД и другие параметры гемодинамики включала одновременное измерение АРП, экскреции альдостерона и электролитов с мочой. Полученные результаты поддерживают объемно-вазоконстрикторную теорию регуляции АД, подтверждают наличие связи между АРП и выраженностью острых эффектов БРА на уровне АД и иных гемодинамических параметров, а также демонстрируют уменьшение экскреции альдостерона после приема БРА. Таким образом, данные позволяют предположить клиническую эффективность олмесартана у лиц с повышением АРП.

## Методы

Набор участников исследования осуществлялся на базе Hypertension Center, New York Presbyterian Hospital/Cornell Medical Center. Участники исследования ( $n=12$ ) являлись здоровыми добровольцами, которые не страдали сопутствующими заболеваниями и не принимали какие-либо лекарственные средства. Программа скрининга включала в себя сбор анамнеза, физикальное обследование и анализ крови, для исключения сопутствующей патологии, беременности. По выполнению программы скрининга участники рандомизировались в отношении приема одного из четырех видов препаратов (таблетки А, В, С или D), однократно, один раз в нед. В состав таблеток входили плацебо, либо БРА олмесартан медоксомил (Benicar), в дозе 5, 20 или 40 мг. Прием таблеток каждого вида осуществлялся натошак, в утренние часы. Забор образцов крови, измерение АД и других гемодинамических показателей выполнялись исходно и через 1, 2, 4 и 24 ч после приема каждой таблетки. В день приема активного препарата или плацебо также осуществлялся сбор суточной мочи. Образец доставляли в клинический центр

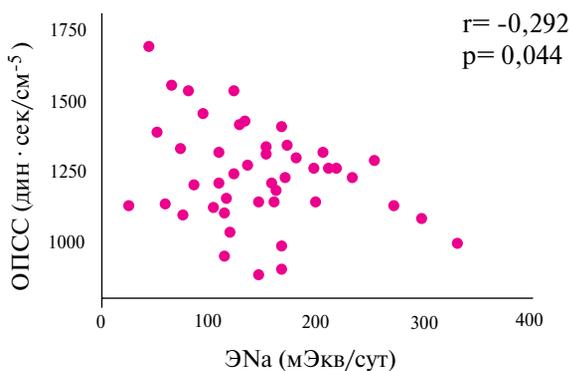


Рис. 1 Корреляция между показателями ОПСС и суточной ЭНа с мочой у лиц с нормальным АД, на фоне обычной диеты.

на следующее утро, перед измерением АД и других гемодинамических показателей через 24 ч от приема плацебо либо олмесартана.

АРП [12] и суточная экскреция альдостерона с мочой (с использованием набора антител для определения уровня альдостерона ImmunoChem, ICN Pharmaceutical Inc, Costa Mesa, CA) определялись согласно стандартным методикам радиоиммунного анализа. Уровни АД и других гемодинамических параметров (два показателя податливости артериальной стенки, С1 и С2, и общее периферическое сосудистое сопротивление, ОПСС) измерялись осциллометрическим методом либо вычислялись на основе компьютерного анализа пульсовой волны (ПВ) (метод аппланационной тонометрии, с расположением датчика в области лучевой артерии; CR-2000, Hypertension Diagnostics, Inc., Eagan, MN) [13].

По завершению слепой фазы исследования, анализ результатов выполняли с помощью статистических пакетов Statview 5.1 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) и JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Анализ включал описание средних величин в подгруппах вмешательства, однофакторный дисперсионный анализ и апостериорное выявление статистических различий между подгруппами вмешательства (плацебо либо олмесартан медоксомил в дозе 5, 20 и 40 мг) с помощью *t*-критерия Стьюдента. Динамика изучаемых показателей в течение 24 ч наблюдения изучалась с использованием методов многофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязь между изучаемыми параметрами оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа и коэффициентов корреляции Пирсона.

## Результаты

Демографические и клинические характеристики участников исследования (12 здоровых добровольцев) представлены в таблице 1. Большинство участников относилось к молодой возрастной группе и имело

избыточный вес. Число участников афро-американского происхождения было близко к числу белых американцев. Среди участников исследования преобладали женщины (8 vs 4 мужчин).

### Общее периферическое сосудистое сопротивление

У всех участников была получена достоверная обратная корреляция между исходными уровнями суточной ЭНа с мочой и ОПСС (рисунок 1). Чем выше была суточная ЭНа, что отражало большее потребление натрия с продуктами питания, тем ниже было ОПСС ( $r=-0,30$ ;  $p=0,044$ ), и тем более выражена была вазодилатация. Эта зависимость оставалась статистически значимой при анализе данных в каждой из подгрупп вмешательства, включая подгруппу плацебо.

### Податливость артериальной стенки

Достоверная обратная корреляция была выявлена между АРП и исходными уровнями податливости сосудистой стенки артерий крупного калибра (С1;  $r=-0,315$ ;  $p=0,03$ ) и мелкого калибра (С2;  $r=-0,350$ ;  $p=0,015$ ) (рисунки 2а и 2б). Была обнаружена прямая линейная зависимость между исходной АРП и динамикой показателей С1 и С2 через 24 ч после приема олмесартана (для  $\Delta C1$   $r=0,431$ ;  $p=0,004$ ; для  $\Delta C2$   $r=0,327$ ;  $p=0,035$ ), несмотря на то, что в целом, уровни С1 и С2 существенно не изменились (рисунки 2с и 2д). АРП также являлась предиктором динамики другого показателя сосудистой податливости, пульсового давления (ПАД), после приема олмесартана ( $r=0,348$ ;  $p=0,016$ ). Таким образом, чем выше была АРП, тем ниже была исходная податливость артериальной стенки, и тем более выражен был благоприятный эффект олмесартана на податливость стенок сосудов.

### Артериальное давление и экскреция альдостерона с мочой

В таблице 2 представлены показатели АД, экскреции альдостерона с мочой и АРП после приема плацебо и каждой из изученных доз олмесартана. Несмотря на то, что у всех участников исследования уровни АД были в пределах нормы, после приема олмесартана наблюдалось достоверное снижение АД, по сравнению с приемом плацебо. В целом, для всех изученных доз олмесартана регистрировалось достоверное снижение исходных уровней АД (по данным многофакторного вариационного анализа  $p=0,0026$ ). Для каждой отдельной дозы олмесартана

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики участников исследования (n=12)

Возраст (лет)	36±2
Пол (мужчины/женщины) (n)	4/8
Этническая принадлежность (белые/афро-американцы) (n)	7/5
Масса тела (фунты)	175±10
Рост (дюймы)	66±5
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	27,8±1
САД при скрининге (мм рт.ст.)	113±3
ДАД при скрининге (мм рт.ст.)	73±2

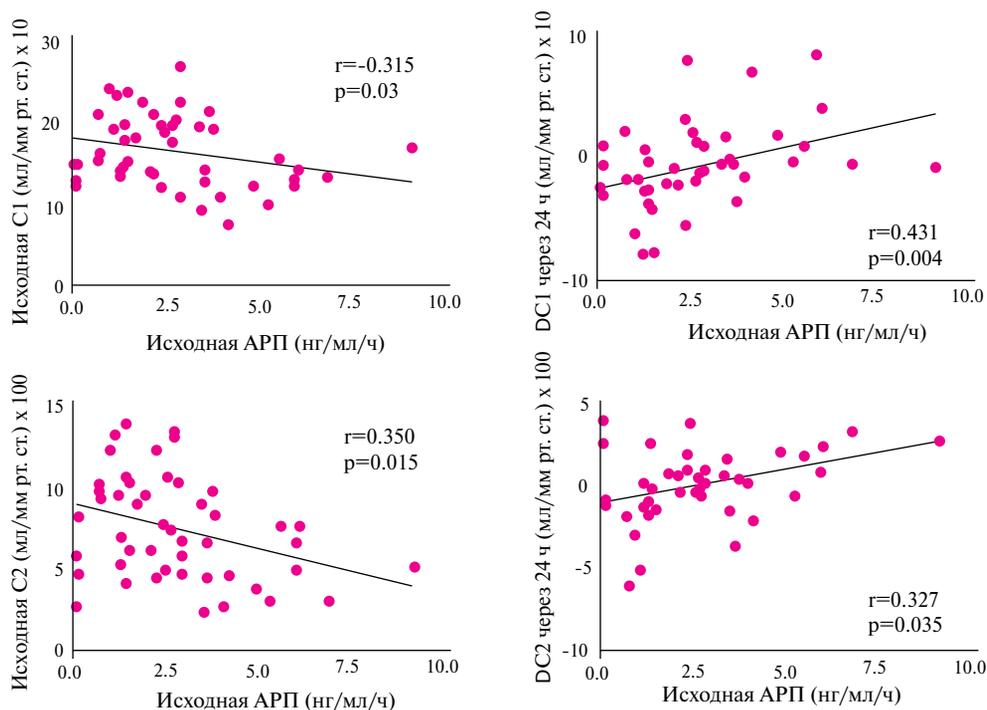


Рис. 2 Корреляция между показателями сосудистой податливости для артерий крупного (C1) и мелкого (C2) калибра и АРП. Корреляция между исходными значениями C1 и C2 и исходной АРП: левый верхний (а) и левый нижний (б) рисунки. Корреляция между динамикой C1 и C2 ( $\Delta$  C1,  $\Delta$  C2) через 24 ч после приема олмесартана и исходной АРП: правый верхний (с) и правый нижний (д) рисунки.

степень этого снижения не достигала статистической значимости, несмотря на достоверные различия показателей АД для доз 5 мг и 40 мг при каждом измерении (таблица 2). Максимальное снижение исходного уровня ДАД (по данным многофакторного вариационного анализа  $p<0,0001$ ) было сходным для всех трех изученных доз препарата (рисунок 3а). АРП повышалась после приема олмесартана, но не плацебо (рисунок 3б). Максимальные значения АРП были сопоставимыми для всех доз олмесартана. В то же время, наблюдались межгрупповые различия в динамике АРП на прием олмесартана. В частности, более продолжительное повышение АРП, сохраняющееся через 24 ч, регистрировалось для более высоких доз препарата ( $p=0,014$  для сравнения приема 40 мг и 5 мг;  $p=0,16$  для сравнения приема 20 мг и 40 мг). После приема любой из доз олмесартана уровни экскреции альдостерона были достоверно ниже, чем после приема плацебо (рисунок 3с).

Несмотря на отсутствие корреляции между АРП и исходными уровнями АД, динамика АД после приема олмесартана была достоверно связана с активностью РАС. Исходная АРП выступала в качестве предиктора снижения как САД ( $r=-0,414$ ;  $p=0,0121$ ), так и ДАД ( $r=-0,561$ ;  $p<0,0001$ ) после приема любой из трех доз олмесартана. Иными словами, чем выше была исходная АРП, тем в большей степени снижалось давление (рисунок 4). В то же время, чем больше снижались уровни АД после приема олмесартана, тем более значительной была степень повышения АРП ( $r=-0,440$ ;  $p=0,0072$ ).

## Обсуждение

Целью настоящего пилотного исследования было изучение взаимосвязи между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и клиническим действием БРА олмесартана в условиях *in vivo* у здоровых лиц с нормальными уровнями АД. Если вазоконстрикторно-объемная теория регуляции АД адекватно отражает клинико-физиологические процессы, происходящие в организме человека, то обратная зависимость между объемными и вазоконстрикторными факторами должна наблюдаться и при анализе корреляции между потреблением соли с продуктами питания и уровнем ОПСС [14]. Оба этих параметра изучались в исследовании. Если в основе клинических эффектов БРА лежит их хорошо изученный механизм действия, то более высокой исходной АРП должно соответствовать более выраженное влияние этих препаратов на АД и другие гемодинамические параметры. Напротив, у лиц с относительно низкой АРП гемодинамический ответ на прием БРА будет менее выраженным. Связь между активностью РАС и выраженностью реакции на терапию была описана для АГП иных классов [9], однако для БРА такая ассоциация остается недостаточно изученной. Наконец, несмотря на то, что АТ II признан в качестве основного физиологического фактора, регулирующего продукцию альдостерона [15], и что снижение уровня альдостерона является одним из эффектов АПФ [16], точные механизмы влияния БРА на уровни альдостерона еще предстоит изучить. В связи с этим, также оценивалось влияние олмесартана на суточную

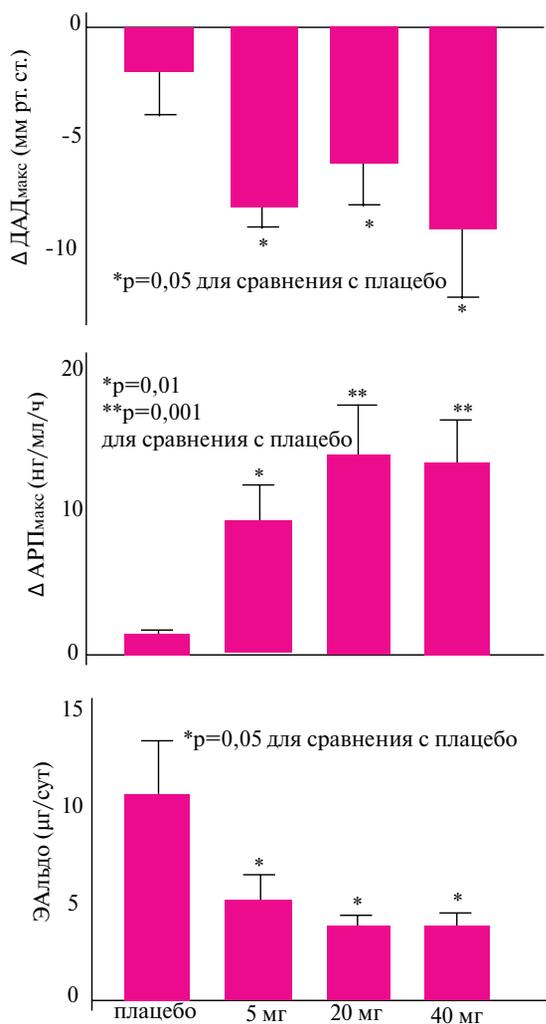


Рис. 3 Эффекты плацебо и различных доз олмесартана на максимальную динамику ДАД (Δ ДАД; верхний рисунок), максимальную динамику АРП (Δ АРП; средний рисунок) и суточную экскрецию альдостерона с мочой (ЭАльдо; нижний рисунок).

эксекрецию альдостерона с мочой, как интегральный показатель синтеза альдостерона надпочечниками.

Результаты исследования согласуются с высказанными выше предположениями. Во-первых, в соответствии с физиологическим определением АД и клинической моделью регуляции АД, основанной на вазоконстрикторно-объемной теории, была обнаружена обратная корреляция между показателями ОПСС и суточной ЭНа с мочой. Следовательно, в физиологических условиях нормальный уровень АД поддерживается за счет усиления вазодилатации при увеличении потребления соли с продуктами питания. Результаты, полученные у здоровых добровольцев в максимально приближенных к повседневным условиям, без ограничения потребления соли, согласуются с результатами ранее выполненных интервенционных исследований, в которых краткосрочное изменение потребления соли у здоровых лиц не сопровождалось изменением АД [14, 17].

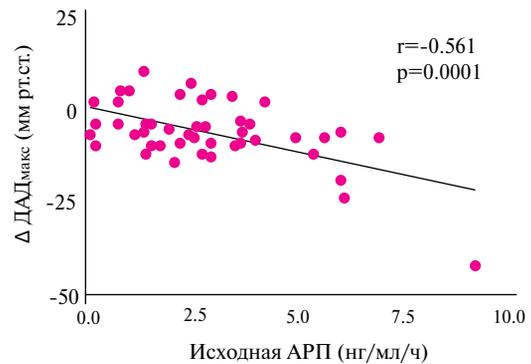


Рис. 4 Корреляция между показателями максимальной динамики ДАД (Δ ДАД) и исходной АРП.

Во-вторых, было обнаружено, что АРП является предиктором выраженности сосудистого ответа на прием БРА олмесартана. Чем выше была исходная АРП, тем значительнее было снижение АД после приема олмесартана. Такая взаимосвязь, ранее описанная для иных классов АГП [3-5] и впервые выявленная для БРА, подтверждает большую зависимость АД от функционального состояния РАС у лиц с высокой АРП. Кроме того, было показано, что исходная АРП являлась предиктором не только уровней АД, но и показателей артериальной податливости как до, так и после приема олмесартана. Чем выше была АРП, тем ниже были параметры артериальной податливости, что свидетельствовало о повышении жесткости сосудистой стенки, и тем в большей степени увеличивалась податливость артерий при блокаде АТ<sub>1</sub> рецепторов под действием олмесартана. Впервые описанные в настоящем исследовании клинические эффекты АРП на показатели артериальной податливости свидетельствуют о важной роли РАС в регуляции этого гемодинамического параметра. Результаты согласуются с ранее полученными данными об эффективности терапии БРА при изолированной систолической АГ (ИСАГ) [18, 19] — состоянии, при котором снижение артериальной податливости (или повышение артериальной жесткости) является ведущим патофизиологическим механизмом [20]. У участников исследования прием олмесартана вызывал ответное повышение АРП, прямо пропорциональное степени снижения АД после приема препарата: чем значительнее снижалось АД, тем сильнее повышалась АРП. При приеме больших доз олмесартана отмечалось более выраженное и более длительное увеличение АРП. Через 24 ч от приема максимальной дозы олмесартана показатели АРП продолжали быть достоверно повышенными. Это свидетельствует о долгосрочном, сохраняющемся в течение суток влиянии изучаемого препарата на АРП. Аналогичный долгосрочный эффект был ранее отмечен в отношении снижения АД у пациентов с АГ [21]. Таким образом, сходная степень максимального снижения АД для всех изученных доз олмесартана может объясняться тем, что эффект более выраженной блокады АТ<sub>1</sub> рецепторов при приеме больших доз препарата нивелировался за счет компенсаторного усиления

Уровни АД, АРП и ЭНа, креатинина и альдостерона с мочой у 12 участников исследования

	Плацебо	Олмесартан медоксомил		
		5 мг	20 мг	40 мг
САД (мм рт.ст.)				
t=0	123±4	122±4	120±4	121±3
t=60	126±3	121±4	120±4	120±5
t=120	124±3	115±3*	117±4	119±4
t=240	125±4	118±3	118±3	116±3*
t=24 ч	120±3	118±3	117±3	118±4
ДАД (мм рт.ст.)				
t=0	73±2	71±2	71±2	71±2
t=60	74±2	71±2	67±2*	65±3*
t=120	72±2	67±2*	67±2*	67±2*
t=240	73±2	66±2*	66±2*	65±2*
t=24 ч	72±2	67±2*	67±2*	66±2*
АРП (нг/мл/ч)				
t=0	3,4±0,5	2,1±0,4	2,9±0,6	2,9±0,4
t=60	3,1±0,5	2,8±0,4	5,4±1,2*	7,1±1,3*
t=120	3,2±0,5	6,2±1,1*	11,7±3,2*	11,8±2,5*
t=240	3,2±0,6	11,1±3,0*	13,7±4,6*	12,2±3,1*
t=24 ч	3,1±0,7	5,1±0,9*	9,2±2,2*	14,7±3,5*
Суточная ЭНа (мЭкв/сут)				
	122±19	163±19	146±19	150±19
Суточная ЭКр (г/сут)				
	1,57±0,17	1,44±0,17	1,60±0,17	1,54±0,17
Суточная ЭАльдо (мг/сут)				
	10,6±1,6	6,1±1,6†	3,7±1,6†	3,7±1,6†

Примечание: \* $p=0,05$  для сравнения с исходным уровнем (t=0) и приемом плацебо. † $p=0,05$  для сравнения с приемом плацебо. ЭАльдо — экскреция альдостерона с мочой; ЭКр — экскреция креатинина с мочой; t — время в минутах (если не указано иное).

ния АРП. Напротив, ранее описанная у пациентов с повышенным АД дозозависимая ассоциация между уровнем АД и дозой олмесартана [22] может объясняться хорошо известным, характерным для АГ феноменом подавления реакции АРП на изменение уровней АД [23].

Наконец, было выявлено сопоставимое снижение экскреции альдостерона с мочой после приема каждой из изучаемых доз олмесартана. Эти данные согласуются с результатами, полученными для влияния олмесартана на уровни АД, и подтверждают роль АГ II как ключевого физиологического фактора, регулирующего продукцию альдостерона у здоровых лиц [15]. Клинические данные о влиянии БРА на синтез альдостерона надпочечниками достаточно ограничены. Ранее сообщалось о том, что менее выраженное повышение сывороточных уровней калия при приеме БРА, по сравнению с терапией ИАПФ, обусловлено меньшей степенью подавления синтеза альдостерона под действием блокаторов АТ<sub>1</sub> рецепторов [24, 25]. Это предположение подтверждают данные о важной роли АТ<sub>2</sub> рецепторов в синтезе альдостерона, на которую не влияет блокада АТ<sub>1</sub> рецепторов [26, 27]. Тем не менее, в настоящем исследовании было продемонстрировано, по меньшей мере, краткосрочное снижение экскреции альдостерона под действием олмесартана у здоровых лиц.

При обсуждении клинической значимости полученных результатов и возможности их экстраполяции на больных АГ, получающих олмесартан либо другие БРА, следует упомянуть ряд ограничений настоящего исследования. Во-первых, исследование было выполнено у небольшого числа здоровых добровольцев. Тем не менее, была продемонстрирована важная роль РАС в формировании клинического ответа на прием БРА, в условиях физиологической нормы. Для того чтобы определить актуальность полученных результатов в условиях клинической практики, необходимо проведение аналогичных исследований у больных АГ. Во-вторых, были изучены лишь острые эффекты олмесартана при его однократном приеме. Следовательно, в будущих исследованиях требуется изучить эффекты более продолжительного приема этого препарата. В-третьих, предстоит уточнить, обладают ли иные БРА качественно и количественно сходным действием. Это позволит ответить на вопрос, являются ли обнаруженные эффекты уникальными для олмесартана, либо характерными для всего класса БРА. Наконец, участники исследования не принимали иные лекарственные средства, помимо олмесартана. Предстоит уточнить, насколько полученные результаты применимы в условиях реальной клинической практики, у пациентов, получающих комбинированную АГТ.

Несмотря на вышеперечисленные ограничения, полученные данные могут иметь важное клиническое значение. В настоящее время при выборе АГП не учитывается необходимость соответствия между механизмом действия препаратов и индивидуальными ведущими патофизиологическими механизмами повышения АД. Это несоответствие может быть одной из причин относительно низких показателей долгосрочного контроля АД у пациентов с АГ. На основании результатов крупных клинических исследований, в которых те или иные сочетания АГП рандомизированно назначаются всем участникам, сформировалось представление о том, что все или почти все АГП сопоставимы как по антигипертензивному действию, так и по иным, долгосрочным

клиническим эффектам. Принято считать, что ведущими факторами в выборе АГП являются их стоимость и удобство в применении. Таким образом, недостаточно внимания уделяется физиологическим параметрам, которые могли бы сделать процесс выбора АГП более обоснованным и эффективным. Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение уровней АРП может предоставить практикам важную, индивидуальную для каждого пациента информацию о вкладе различных физиологических и патофизиологических механизмов в процессы регуляции АД. Это позволит прогнозировать индивидуальную клиническую реакцию на терапию не только традиционными АГП, но и БРА олмесартаном.

Данное исследование было выполнено при грантовой поддержке компании Sankyo Pharma Inc.

## Литература

1. Resnick LM Why we can't translate clinical trials into clinical practice. *Am J Hypertension* 2003; 16: 421-5.
2. Laragh JR Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973; 55: 261-74.
3. Buhler FR, Laragh JR, Beer L, Vaughan ED Jr HRB: Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 1972; 287: 1209-13.
4. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, et al. Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme. *N Eng J Moo* 1977; 296: 641;46.
5. Hiraohl MM, Binder M, Bur A, et al. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on blood pressure response to intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crises. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 177-83.
6. Vaughan ED Jr, Laragh JR, Gavras I, et al. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J CardioI* 1973; 32: 523-31.
7. Buhler FR, HuIthen UL, Kiowski W, Bolli P. Greater antihypertensive efficacy of the calcium channel inhibitor verapamil in older and low renin patients. *Clin Sci* 1982; 63: 439-42.
8. Resnick L, Nicholson J, Laragh J. Calcium, the renin-angiotensin system, and the hypotensive response to nifedipine. *Hypertension* 1987; 10: 254-8.
9. Laragh JR, Resnick LM. Recognizing and treating two types of long-term vasoconstriction in hypertension. *Kid Int* 1998; 34(suppl 25): S162-74.
10. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality with diabetes in the Losartan Intervention of Endpoint reduction in hypertension study AJH-March 2004-VOL. 17, NO.3 (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002: 1004-110.
11. Brunner HR, Gavras H: Angiotensin blockade for hypertension: a promise fulfilled. *Lancet* 2002; 359: 990-2.
12. Sealey IE. Plasma renin activity and plasma prorenin assay. *Clio Chem* 1991; 37:1811-9.
13. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, et al. Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1243-9.
14. Sullivan JM, Ratts TE. Hemodynamic mechanisms of adaptation to chronic high sodium intake in normal humans. *Hypertension* 1983; 5: 814-20.
15. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Lieberman S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174: 234-40.
16. Atlas SA, Case DB, Sealey IE, et al. Interruption of the renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention, and natriuresis. *Hypertension* 1979; 1: 274-80.
17. Kirkendall WM, Connor WE, Abboud F, et al. The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function, and serum lipids of normotensive man. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 418-34.
18. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8.
19. Cushman WC, Brady WE, Gazdick LP, Zeldin RK. The effect of losartan-based treatment on isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertension* 2002; 4: 101-7.
20. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary disease risk. change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-9.
21. Neutel, IM, Elliott WJ, Izzo JL Jr, et al. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoximil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clio Hypertens* 2002; 2: 325-31.
22. Puchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertension* 2001; 19(Suppl): S41-8.
23. Sealey J, Blumenfeld J, Bell M, et al. Presidential address. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
24. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. Val-K Study Group. *Kidney Int* 2000; 58: 2084-92.
25. Schmidt A, Gruber U, Bohmig G, et al. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1034-7.
26. Tanabe A, Naruse M, Arai K, et al. Gene expression and roles of angiotensin II type 1 and 2 receptors in adrenals. *Horm Metab Res* 1998; 30: 490-5.
27. Naruse M, Tanabe A, Sato A, et al. Aldosterone breakthrough during angiotensin receptor antagonist therapy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 40: 28-33.

Поступила 26/06-2011