

# Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов типа 1 в коррекции артериальной гипертензии у женщин фертильного возраста

С.А.Турдалиева, Р.М.Линчак, А.С.Свистов, С.А.Бойцов, М.А.Карпенко  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проведена оценка гипотензивного эффекта диована при медикаментозной коррекции артериальной гипертензии (АГ) у женщин фертильного возраста. Изучены особенности гипотензивного действия диована в зависимости от полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагониста рецепторов типа 1 к ангиотензину II (АТР<sub>1</sub>). Установлено, что применение диована (80 мг в сутки) для коррекции АГ у женщин фертильного возраста обеспечивает нормализацию суточного профиля артериального давления, улучшение липидного спектра и кардиопротекцию. Определено наличие ассоциации между эффективностью диована и структурным состоянием генов АПФ и АТР<sub>1</sub>. Максимальную эффективность препарата можно ожидать у больных с генотипом DD (ген АПФ) и генотипом AC (ген АТР<sub>1</sub>).

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, фертильный возраст, диован, генетика, полиморфизм генов.

**Role of type 1 angiotensin-receptor blockers in the correction of arterial hypertension in fertile-age women**  
S.A. Turdaliyeva, R.M. Linchak, A.S. Svistov, S.A. Boitsov, M.A. Karpenko

**Summary.** The antihypertensive effect of diovan in the medical correction of arterial hypertension (AH) was tested in fertile-age women. The specific features of the agent were studied in relation to the gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and antagonists of type 1 receptors to angiotensin-II receptor blockers (ATR<sub>1</sub>). The use of diovan, 80 mg daily, to correct AH in fertile-age females was found to promote the normalization of the daily blood pressure profile, the improvement of the lipid spectrum, and cardioprotection.

There was an association of the efficacy of diovan and the structural status of ACE and ATR<sub>1</sub> genes. The maximum efficacy of the drug may be expected in patients with DD genotype (ACE gene) and AC genotype (ATR<sub>1</sub> gene).

**Key words:** essential hypertension, fertile age, diovan, genetics, gene polymorphism

Представленные в последние годы многочисленные рекомендации ведущих международных медицинских организаций (ВОЗ/МОАГ, 1999; ДАГ-1, 2000; JNC-VII, 2003; Европейская ассоциация кардиологов, 2003) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) свидетельствуют о том, что блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) являются наиболее новым классом медикаментозных средств, которые чрезвычайно динамично входят в клиническую практику. При сопоставимой гипотензивной эффективности с  $\beta$ -блокаторами [1], ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [2], мочегонными [3] и кальциевыми блокаторами [4] эти препараты характеризуются значительно лучшей переносимостью, а общая частота возникновения побочных эффектов при их применении сопоставима с таковой при приеме плацебо. Причем их влияние на уровень артериального давления (АД) не зависит от пола, возраста и расовой принадлежности [5–7].

Уже сейчас очевидно, что к положительным качествам этой группы гипотензивных медикаментозных средств следует отнести их кардио- и нефропротективную эффективность [8–11] при сохранении высокого качества жизни [12] и метаболической «нейтральности» [13].

К настоящему времени уже завершен целый ряд многоцентровых рандомизированных исследований (HOT, MARVAL, LIFE, ALLHAT и др.), в которых сравнивали эффективность и безопасность применения «новых» гипотензивных препаратов, в том числе и БАР, с «традиционными» (тиазидные диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы) гипотензивными препаратами, которые условно можно отнести к препаратам так называемой первой линии. Результаты подавляющего большинства выполненных исследований свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ новой генерации гипотензивных средств в сравнении с другими широко используемыми в клинической практике классами антигипертензивных средств. Единственным исключением явилось исследование LIFE [14], в котором было убедительно показано, что применение БАР лозартана сопровождалось снижением на 13% риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти (комбинированная конечная точка) по сравнению с атенололом. Кроме того, в группе лозартана отмечено снижение на 25% риска инсульта.

В литературе уже имеются сведения, касающиеся сравнительной оценки гипотензивного эффекта препаратов, представляющих одну группу – БАР типа 1. Так, существуют данные, что другой представитель класса БАР – валсартан – превосходит по гипотензивной эффективности лозартан [15]. Однако результаты этих небольших «пилотных» исследований, конечно же, требуют проверки в ходе проведения крупномасштабных исследований при условии тщательной рандомизации групп обследуемых.

Вместе с тем остаются открытыми вопросы об эффективности (гемодинамических, метаболических и протективных эффектах) БАР у определенных категорий больных АГ. Так, практически не изучен вопрос о возможности использования БАР типа 1 при монотерапии АГ у женщин фертильного возраста. Не исследованы фармакогенетические аспекты применения этой группы лекарственных средств. Имеющиеся в литературе единичные сообщения касаются сравнительной эффективности ингибиторов АПФ в зависимости от структурного состояния гена этого фермента [16, 17].

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка эффективности антагониста рецепторов типа 1 к ангиотензину II (АТР<sub>1</sub>) диована при монотерапии АГ у женщин фертильного возраста, а также изучение возможной взаимосвязи показателей гемодинамики и метаболического статуса с полиморфизмом генов АПФ и АТР<sub>1</sub>.

## Материал и методы

Эффективность терапии БАР валсартаном (диован, «Novartis», Швейцария) изучали у 30 женщин репродуктивного возраста (от 24 до 44 лет, средний возраст – 37,4±1,1 года) с АГ I степени.

Длительность заболевания варьировалась от 3 до 12 лет. Величина индекса массы тела у женщин в среднем составила 27,55±0,86 кг/м<sup>2</sup>. Исходный уровень «офисного» систолического АД в среднем по группе составил 153,6±2,3 мм. рт. ст., а диастолического – 95,9±0,8 мм. рт. ст.

При стационарном обследовании у всех больных был исключен симптоматический характер АГ.

Суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартному протоколу осуществляли с помощью портативной системы ТМ-2421 (AND, Япония). Эхокардиографическое исследование производили на аппарате «Kontron» (Франция) с определением показателей конечного систолического (КСР) и диастолического (КДР) размеров камер сердца (левого желудочка), фракции выброса (ФВ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ/ЛЖ). Оценивали соотношение пиковых скоростей наполнения левого желудочка в фазу быстрого и медленного заполнения (Е/А), а также время замедления кровотока (ВЗ пика Е) и время изоволюмического расслабления миокарда (ВИР) левого желудочка.

Регистрацию систолического индекса (СИ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) осуществляли с помощью диагностического комплекса «Микард» (Санкт-Петербург, Россия). Биохимическое исследование крови с определением холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов, глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, кальция, натрия, хлора и магния производили на аппарате «Spectrum» (США).

**Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД при терапии диованом**

| Показатели           | До лечения  | После лечения | p      |
|----------------------|-------------|---------------|--------|
| САД сут, мм рт. ст.  | 135,88±1,94 | 123,41 ±2,32  | <0,001 |
| САД дн, мм рт. ст.   | 136,32±1,82 | 126,12±2,41   | <0,001 |
| САД н, мм рт. ст.    | 121,12±2,98 | 113,56±2,37   | <0,05  |
| ДАД сут, мм рт. ст.  | 82,24±1,45  | 75,09±1,15    | <0,001 |
| ДАД дн, мм рт. ст.   | 84,77±1,43  | 77,26±1,19    | <0,001 |
| ДАД н, мм рт. ст.    | 73,11±1,93  | 67,39±1,32    | <0,05  |
| ВСАД сут, мм рт. ст. | 16,91±0,57  | 15,18±0,64    | <0,05  |
| ВДАД сут, мм рт. ст. | 13,85±0,48  | 12,04±0,43    | <0,05  |
| ВДАД дн, мм рт. ст.  | 13,24±0,55  | 11,32±0,45    | <0,05  |
| ИВСАД сут, %         | 37,90±4,16  | 23,43±3,64    | <0,001 |
| ИВСАД дн, %          | 37,45±4,09  | 22,30±4,09    | <0,05  |
| ИВДАД сут, %         | 32,97±3,98  | 18,86±2,42    | <0,001 |
| ИВДАД дн, %          | 35,56±4,12  | 17,93±2,29    | <0,001 |

Примечание. Представлены избранные параметры СМАД, имеющие достоверные отличия.

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ВСАД – вариабельность САД, ВДАД – вариабельность ДАД, ИВСАД – индекс времени САД, ИВДАД – индекс времени ДАД.

**Таблица 2. Динамика показателей системной и внутрисердечной гемодинамики у женщин репродуктивного возраста с АГ I степени при терапии диованом**

| Показатель                        | До лечения     | После лечения | p     |
|-----------------------------------|----------------|---------------|-------|
| ОПСС, дин/(с × см <sup>-5</sup> ) | 1670,15±100,85 | 1501,91±74,05 | <0,05 |
| ТМЖП, см                          | 0,96±0,02      | 0,90±0,02     | <0,05 |
| ТЗС, см                           | 1,00±0,02      | 0,95±0,01     | <0,05 |
| ММЛЖ, г                           | 192,04±6,93    | 176,36±5,58   | <0,05 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>           | 109,02±3,72    | 99,50±2,69    | <0,05 |

Примечание. Представлены только те показатели, значения которых имели достоверную динамику.

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

У всех больных АГ проведена идентификация структурного состояния генов АПФ и АТР<sub>1</sub>. Изучение I/D полиморфизма проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), после чего полученные фрагменты подвергали электрофоретическому воздействию в полиакриламидном геле. Верификация А/С полиморфизма гена АТР<sub>1</sub> осуществляли путем ПЦР с последующей рестрикцией амплифицированного участка ДНК эндонуклеазой BspT I и электрофорезом в полиакриламидном геле.

Монотерапию блокатором рецепторов ангиотензина II диованом применяли в течение 4 нед в суточной дозе 80 мг. Оценку показателей суточного профиля АД, состояния системной и внутрисердечной гемодинамики, метаболического статуса проводили исходно и после окончания курса гипотензивной терапии.

### Результаты исследования

Исходный уровень “офисного” систолического АД у больных колебался от 140 до 180 мм рт. ст. (в среднем по группе 153,6±2,3 мм рт. ст.). Исходное диастолическое АД колебалось у обследуемых от 90 до 110 мм рт. ст. (в среднем по группе 95,9±0,8 мм рт. ст.).

После курса терапии диованом (80 мг в сутки) систолическое АД у больных АГ значительно снизилось с 153,6±2,3 до 123,41±2,32 мм рт. ст. (p<0,001), а диастолическое АД – с 95,9±0,8 до 75,09±1,15 мм рт. ст. (p<0,001). При этом отмечено, что у подавляющего большинства пациентов с АГ (90%) удавалось достичь нормализации уровня АД.

По данным суточного мониторингирования АД, исходный уровень АД у обследованных женщин составил: систолическое АД – 135,88±1,94 мм рт. ст., диастолическое АД – 82,24±1,45 мм рт. ст.). В зависимости от суточного профиля АД были выделены группы: “дипперы” – 40%, “нондипперы” – 28%, “овердипперы” – 24% и “найтпикеры” – 6%.

При анализе показателей суточного профиля АД после курса лечения диованом установлено значимое снижение суточного, дневного, ночного систолического и диастолического АД (табл. 1). Отмечено достоверное снижение индекса времени суточного (p<0,001) и дневного (p<0,05) систолического и диастолического АД.

Помимо этого, зарегистрировано снижение повышенной вариабельности суточного систолического, а также суточного и дневного диастолического АД (p<0,05).



как за каменной стеной



селективный, эффективный, протективный

Уникальный антагонист рецепторов ангиотензина II, обладающий:

- высокой эффективностью и селективностью в отношении связывания АТ<sub>1</sub> рецепторов
- самой обширной доказательной клинической базой
- хорошей переносимостью
- доказанным протективным действием на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума

Обращает на себя внимание неодинаковая динамика показателей вариабельности АД на фоне лечения. Так, исходно нормальная вариабельность ночного систолического и диастолического АД не изменилась, а повышенная вариабельность суточного систолического, а также суточного и дневного диастолического АД достоверно снизилась ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о снижении риска поражения органов-мишеней и развития острых сердечно-сосудистых осложнений.

Характеризуя динамику соотношения типов суточного профиля на фоне терапии диованом, отмечено увеличение числа "дипперов" за счет уменьшения "оувердипперов" и "нондипперов". Так, число "дипперов" достоверно увеличилось и составило 70% против исходных 40% ( $p < 0,05$ ). Численность "оувердипперов" уменьшилась с 24 до 19%, а "нондипперов" — с 28 до 11%.

Таким образом, гипотензивный эффект диована реализуется посредством нормализации суточного профиля АД.

При изучении показателей периферической гемодинамики до и после лечения выявлено отчетливое снижение ОПСС,  $p < 0,05$  (табл. 2). Оценивая динамику структурно-функциональных показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне лечения диованом было выявлено достоверное уменьшение массы миокарда и ИММЛЖ ( $p < 0,05$ ).

Наиболее вероятно, что диован, блокируя ангиотензиновые рецепторы типа 1, минимизирует биологические эффекты одного из самых мощных вазоконстрикторов — ангиотензина II (ремоделирование сосудов и миокарда).

Оценивая состояние метаболического статуса на фоне лечения диованом (табл. 3), отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов (с  $1,18 \pm 0,07$  до  $0,82 \pm 0,02$  ммоль/л и с  $612,90 \pm 52,67$  до  $501,66 \pm 18,58$  ЕД соответственно,  $p < 0,05$ ). Выявленные изменения свидетельствуют о благоприятном влиянии диована на липидный спектр.

Наиболее вероятно, что достоверное снижение уровня триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов после лечения диованом связано с опосредованным (плейотропным) влиянием блокаторов рецепторов  $AT_1$  на процессы липидного обмена, механизмом воздействия которых требует всестороннего изучения. Наши данные совпадают с результатами исследования R.Chen и соавт. [18], свидетельствующими о благоприятном влиянии блокаторов ангиотензиновых рецепторов на параметры липидного спектра. Показатели, отражающие состояние углеводного обмена в процессе терапии диованом, остались практически без изменений.

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности диована в зависимости от структурного состояния генов РААС (АПФ и  $ATP_1$ ).

При сравнительной оценке гипотензивного эффекта диована у лиц с различными генотипом АПФ было установлено, что наибольшая степень снижения как систолического, так и диастолического АД отмечена у обладателей DD-генотипа, наименьшая — у носителей генотипа II. При анализе изменений показателей периферической и внутрисердечной гемодинамики на фоне монотерапии диованом достоверное снижение ОПСС отмечено только у лиц с DD-генотипом. Более выраженное снижение ОПСС у больных с генотипом DD (на 17%) по сравнению с носителями ID и II-генотипов (8 и 1% соответственно) лишь отчасти можно объяснить более высоким его исходным уровнем.

Достоверных различий параметров внутрисердечной гемодинамики у больных с различными генотипами АПФ как до, так и после лечения диованом обнаружено не было.

При анализе метаболического статуса после монотерапии диованом отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов в группах с DD- и ID-генотипами гена АПФ. Учитывая тот факт, что у пациентов с DD-генотипом исходный уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности был выше, чем в группах с ID- и II-генотипами, можно предположить, что генотип DD ассоциируется с нарушением процессов синтеза липопротеидов низкой плотности (транспортной системы для триглицеридов), снижение содержания которых (особенно на фоне гиполлипидемической терапии) может приводить к снижению уровня триглицеридов [19–21].

При оценках эффективности терапии диованом у больных с различными генотипами  $ATP_1$  максимальное снижение уровня АД, как систолического, так и диастолического, отмечено у носителей генотипа AC. Механизмы различной эффективности диована у лиц с различными генотипами  $ATP_1$  окончательно не ясны. Можно лишь предположить, что наличие C-аллеля сопровождается формированием такой структуры ангиотензиновых рецепторов типа 1, которая обеспечивает наиболее эффективное их связывание с диованом и, соответ-

**Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена при терапии диованом**

| Показатель                | До лечения         | После лечения      | p         |
|---------------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Триглицериды, ммоль/л     | $1,18 \pm 0,07$    | $0,82 \pm 0,02$    | $< 0,001$ |
| $\beta$ -липопротеиды, ЕД | $612,90 \pm 52,67$ | $501,66 \pm 18,58$ | $< 0,05$  |

Примечание. Представлены избранные параметры, имеющие достоверные отличия.

венно, наиболее полную блокаду воздействия ангиотензина II.

Достоверное снижение ОПСС выявлено лишь у лиц с AA-генотипом, а достоверное снижение ИММЛЖ отмечено у больных с AC-генотипом. С большой долей вероятности можно предположить, что это связано с опосредованным (через ангиотензиновые рецепторы) блокированием которого способствует фибрированию миокарда, что в свою очередь повышает его жесткость и ведет к ухудшению способности к релаксации и манифестации диастолической дисфункции. Подобный эффект наблюдается при терапии ингибиторами АПФ или антагонистами альдостерона (спиронолактоном) и приводит к регрессии интерстициального коллагена [22].

При исследовании эффективности антигипертензивной терапии диованом у женщин с AG в зависимости от комбинации генов АПФ и  $ATP_1$  было выявлено, что максимальный гипотензивный эффект регистрировался у лиц с сочетанием генотипов DDAA и IIAA.

Таким образом, монотерапия диованом, который обеспечивает нормализацию суточного профиля АД, липидного обмена и кардиопротекцию, является высокоэффективным способом лечения AG у женщин фертильного возраста. Максимальную эффективность препарата можно ожидать у больных с генотипом DD (ген АПФ) и генотипом AC (ген  $ATP_1$ ).

#### Литература

1. Cifkova R, Peleška J, Hradec J et al. Valsartan and atenolol in patients with severe essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 563–7.
2. Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996; 14: 1147–51.
3. Hegner G, Faust G, Freytag F et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared to hydrochlorothiazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 173–7.
4. Viberti G, Wheelton NM for the MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
5. Pool J, Oparil S, Hedner T et al. Valsartan is an effective antihypertensive in both women and men: an integrated analysis. *Am J Hypertens* 2000; 13: 278.
6. Bremner AD, Mebring CH, Meilenbrock S. Long-term systemic tolerability of valsartan compared with lisinopril in elderly hypertensive patients. *Adv Ther* 1997; 14: 245–53.
7. Patel JKV, Leaback R on behalf of the POSATV investigators. Patients of Southern Asian descent treated with valsartan (POSATV) study. *Br J Cardiol* 2002; 9: 351–4.
8. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–13.
9. Nallanbail S, Vilmarz H, Gurun C et al. Effects of valsartan and enalapril on regression of left ventricular hypertrophy in patients with mild to moderate hypertension: a randomized, double-blind study. *Curr Ther Res Clin E* 2000; 61: 331–8.
10. Parring H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–69.
12. Fogari R, Preti P, Derosa G et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 177–80.
13. Луденко ВА, Симонов АВ. Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II, лозартана на метаболические показатели и морфофункциональное состояние миокарда в процессе терапии больных гипертензивной болезнью. *Клиническая медицина* 1998; 9: 33–7.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study: a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
15. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A et al. Comparative effect of losartan and valsartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Ther Res Clin E* 1999; 60: 195–206.
16. Cannella G, Paoletti E, Barocci S et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1988; 54: 618–26.
17. Kobayashi M, Yokokawa K, Minami M et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1999; 106: 544–9.
18. Cianflone KM, Yasruef Z, Rodriguez MA et al. Regulation of apoB secretion from HepG2 cells: evidence for a critical role for cholesterol ester synthesis in the response to a fatty acid challenge. *J Lipid Res* 1990; 31: 2045–55.
19. Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312: 1300–10.
20. Thompson GR, Naoumova RP, Watts GF et al. Role of cholesterol in regulation of apolipoprotein B secretion by the liver. *J Lipid Res* 1996; 37: 439–47.
18. Cheing R, Lewanczyk RZ, Rogger NW et al. The effect of valsartan and captopril on lipid parameters in patients with type II diabetes mellitus and nephropathy. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (8): 584–92.
22. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Amer Coll Cardiol* 1993; 22: 49A–55A.