

МЕДИЦИНА

УДК 615.21/.26 : 616.12–008.331.1–053.6–097 : 616.43

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

© 2005 г. Е.Ф. Шин¹, Ю.Ю. Чесникова², Г.Ю. Нагорная³,
Е.А. Карташова³, О.И. Елисеева¹, И.В. Сарвилина¹,
Ю.В. Горшкова¹, Д.В. Зимаков¹

Сравнительную оценку эффективности и безопасности применения периндоприла проводили в двух группах пациентов: в контрольной группе ($n = 22$), получавшей стандартный режим терапии (СРТ); в исследуемой группе ($n = 26$), получавшей СРТ и периндоприл. Предложена тактика проведения терапевтического лекарственного мониторинга у подростков – изучение концентрации периндоприла в сыворотке крови. Анализ эффективности и безопасности применения периндоприла с целью лекарственной профилактики формирования АГ у подростков показал, что долгосрочная нормализация гемодинамики периндоприлом связана с устранением нарушений в работе нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий.

В настоящее время все чаще появляются данные “доказательной медицины”, свидетельствующие о том, что развитие артериальной гипертензии (АГ) у взрослых тесно связано с повышением артериального давления (АД) у детей и подростков [1]. Распространенность АГ у детей и подростков колеблется от 1 до 19% по данным различных источников [2]. Согласно современным представлениям, формирование АГ у детей и подростков обусловлено десинхронизацией и функционировании нервной, гормональной и иммунной систем [3]. Малоизученными остаются иммунометаболические звенья в механизме возникновения АГ у подростков, а также вопросы дозирования новых антигипертензивных препаратов. В связи с этим не разработаны эффективные и безопасные режимы фармакотерапии.

Одним из ключевых звеньев патогенеза, определяющих формирование повышенного АД у подростков и хронизацию патологического процесса у взрослых, является ренин-ангиотензиновая система (РАС), которая обеспечивает регуляцию сосудистого тонуса и поддержание гомеостаза воды и электролитов, а также участвует в развитии структурной адаптации сердца и сосудов при АГ [4]. РАС является важной составляю-

щей нейроиммуноэндокринной системы. Установлено участие генетических факторов в повышении АД у подростков, в частности, при наличии DD-генотипа происходит значительное увеличение массы миокарда, являющейся независимым фактором неблагоприятного течения АГ [1, 5].

В связи с вышеперечисленными факторами важным звеном фармакологической коррекции АГ у подростков может являться ингибирование активности РАС. На сегодняшний день не представлены результаты многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, позволяющих включать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в Протоколы ведения пациентов подросткового возраста с АГ.

Поэтому целями настоящей работы явились исследование эффективности и безопасности применения тканеспецифичного ингибитора АПФ периндоприла (Престариум, Servier, Франция) у подростков с АГ с учетом данных индивидуальной фармакокинетики и последующая разработка режимов фармакологической коррекции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий у данного контингента больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование являлось проспективным, сравнительным, плацебо-контролируемым с параллельным дизайном. Клинико-фармакологическое исследование проводилось в со-

¹ Междисциплинарная аналитическая лаборатория Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону.

² Детская поликлиника 17, г. Ростов-на-Дону.

³ Клинико-диагностическая лаборатория Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

ответствии с “Правилами качественных клинических испытаний в Российской Федерации”, утвержденными Фармакологическим государственным комитетом МЗ РФ. В исследование было включено 48 подростков (возраст 15–17 лет) с АГ: 30 мальчиков и 18 девочек.

Распределение подростков по целевым группам в соответствии с очередностью их включения в исследование проводилось с помощью таблицы рандомизационных кодов. Сравнительную оценку эффективности и безопасности применения периндоприла проводили в двух группах пациентов: в контрольной группе (22 человека), получавшей в течение всего исследования (21 день) стандартный режим терапии (СРТ), включавший ново-пассит по 1 таблетке 3 раза в день, панангин по 1 таблетке 2 раза в день, дибазол в суточной дозе 5 мг; в исследуемой группе (26 человек): СРТ и периндоприл в среднесуточной дозе 2 мг утром, натошак.

Первичной переменной в исследовании был уровень систолического АД (САД) или диастолического АД (ДАД) в области ниже 90% отрезной точки критической кривой распределения АД в каждой группе, соответствующей нормальному уровню АД. Подростки, имеющие показатели САД или ДАД, равные или превышающие 90-й перцентиль, были отнесены в группу с повышенным АД.

“Суррогатными” переменными явились:

- параметры суточного мониторирования АД (СМАД, прибор АВРМ-04, Венгрия);

- показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) при холтеровском мониторировании ЭКГ (DRG, США): средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), MEAN (мс), SDNN, rMSSD (мс), pNN50 (%);

- параметры спектрального анализа ВРС с регистрацией следующих частотных диапазонов: HF-высокочастотного (0,15–0,40 Гц), LF-низкочастотного (0,04–0,15 Гц), индекс LF/HF, отражающий уровень вагосимпатического баланса;

- параметры гормонально-метаболического профиля пациентов: уровни адренокортико-тропного гормона (АКТГ), кортизола, иммуно-реактивного инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) (радиоиммунологический анализ, наборы СП “Белорис”);

- показатели клеточного звена иммунитета: определение субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD95+) методом проточной цитометрии (цитометр Beckmann Coulter, США), показатели концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови – интерлейкина-1 (IL-1)

и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) (стандартный иммуноферментный метод, тест-система “Протеиновый контур”, СПб).

Клиническая фармакокинетика периндоприла в детской популяции исследовалась с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS-анализа) (SURVEYOR LC/SURVEYOR MSQ фирма “Thermo Finnigan”, США). Моменты взятия крови определялись по стратегии “пик-спад”, подразумевающей измерение концентрации непосредственно перед очередным введением и в момент предполагаемого максимума концентрации препарата в крови (Tmax). Результаты LC/MS-анализа у подростков сравнивались с аналогичными параметрами в контрольной группе взрослых пациентов (n = 14). В программе ADAPT II рассчитывались индивидуальные значения оптимальных моментов последующих измерений концентрации периндоприла в крови в популяции.

Оценка тяжести побочных эффектов проводилась по шкалам острой и подострой токсичности ВОЗ.

Статистический анализ результатов исследования проводился на основе программы Statistica 6.0 с расчетом выборочного среднего (M), стандартной ошибки среднего (SEM). Оценка нормальности распределения включала критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнение двух независимых выборок выполнено с помощью непарного критерия Стьюдента.

Конечной точкой исследования явилось достижение уровня среднего АД в области ниже 90% отрезной точки кривой распределения в каждой группе. Достижение клинически значимой конечной точки означало уменьшение прогрессирования АГ у подростков, снижение частоты госпитализаций по причине повышенного АД в результате применения разработанного режима лекарственной профилактики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Настоящее исследование показало выраженную клиническую эффективность тканеспецифического ингибитора АПФ периндоприла у подростков с АГ, исходные значения САД и ДАД у которых соответствовали 95% перцентилу.

Как видно из таблиц 1 и 2, назначение СРТ в контрольной группе сопровождалось менее выраженным устранением патологического суточного ритма АД. Одновременно зарегистрирован высокий уровень индекса нестабильности действия (ИНД > 0,5), который свидетельствовал о не-

Таблица 1. Показатели СМАД у подростков исследуемой группы (15–17 лет) на фоне стандартного режима терапии (контрольная группа, где М – среднее значение параметра, SE – стандартная ошибка среднего значения)

Время	Параметры	Перцентили 95%	Максимум М±SE	Минимум М±SE	Среднее М±SE
До назначения фармакотерапии					
Сутки 24 часа	САД, мм рт. ст.	140,4±3,71	182,3±6,71	74,1±2,11	128,4±3,09
	ДАД, мм рт. ст.	87,1±3,38	109,4±4,65	41,2±2,67	75,3±4,19
	ЧСС, уд. в мин.	105,4±5,76	135,2±5,80	56,4±2,05	95,5±2,99
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	143,5±2,36	184,5±6,2	90,5±2,95	136,7±2,74
	ДАД, мм рт. ст.	89,4±4,25	110,2±4,32	43,4±3,91	76,5±4,15
	ЧСС, уд. в мин.	107,5±4,37	141,4±5,21	55,4±3,27	95,4±2,96
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	127,4±3,09	150,6±5,46	72,4±3,72	111,7±4,21
	ДАД, мм рт. ст.	71,5±2,81	83,4±2,53	41,1±2,91	62,5±3,04
	ЧСС, уд. в мин.	100,4±4,28	110,7±2,80	46,5±3,25	78,4±3,57
На фоне СРТ					
Сутки 24 часа	САД, мм рт. ст.	130,4±4,75*	158,2±5,24*	62,4±3,71**	110,6±6,20*
	ДАД, мм рт. ст.	82,4±2,72	94,3±3,21*	38,2±2,22	66,5±3,31*
	ЧСС, уд. в мин.	84,6±2,82*	100,2±3,44*	46,4±2,76*	73,4±3,92*
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	136,2±4,16	160,5±6,12*	70,2±3,52*	115,6±4,24*
	ДАД, мм рт. ст.	84,3±3,57	96±3,42*	42,4±2,12	69,4±2,92*
	ЧСС, уд. в мин.	86,2±3,52*	102,4±3,96*	48,6±2,28	75,4±3,78*
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	115,6±4,42*	136,2±5,25*	58,4±2,70*	97,8±3,96*
	ДАД, мм рт. ст.	68,2±2,80	72,4±3,46	36,7±2,15	54,6±2,84
	ЧСС, уд. в мин.	80,4±3,36*	98,5±3,71*	44,5±2,71	71,2±3,72

* Уровень значимости $p < 0,05$ ** Уровень значимости $p < 0,01$ **Таблица 2.** Показатели суточного индекса, индекса времени и индекса площади у подростков (15–17 лет) в контрольной и исследуемой группах (где М – среднее значение параметра, SE – стандартная ошибка среднего значения)

Параметры	День	Ночь
	M±SE	
Контрольная группа (n = 22)		
СИ (%)	6,9±2,18	7,2±2,14
СИ (%)	38,49±3,63	29,30±3,33
ИП, мм рт. ст. час	27,73±4,02	21,32±2,5
На фоне СРТ		
СИ (%)	8,26±2,42	9,83±2,74
СИ (%)	32,75±3,97*	27,25±3,8
ИП мм рт. ст. час	20,69±3,69*	18,34±3,22
Исследуемая группа (n = 26)		
СИ (%)	7,94±0,79	7,83±0,68
СИ (%)	39,25±4,10	30,34±3,11
ИП, мм рт. ст. час	26,16±3,33	22,14±2,92
На фоне стандартного режима лечения и периндоприла		
СИ (%)	16,6±4,6**	15,8±2,72*
СИ (%)	32,75±3,12*	18,43±3,02**
ИП, мм рт. ст. час	12,13±1,11**	11,30±0,72**

* Уровень значимости $p < 0,05$ ** Уровень значимости $p < 0,01$

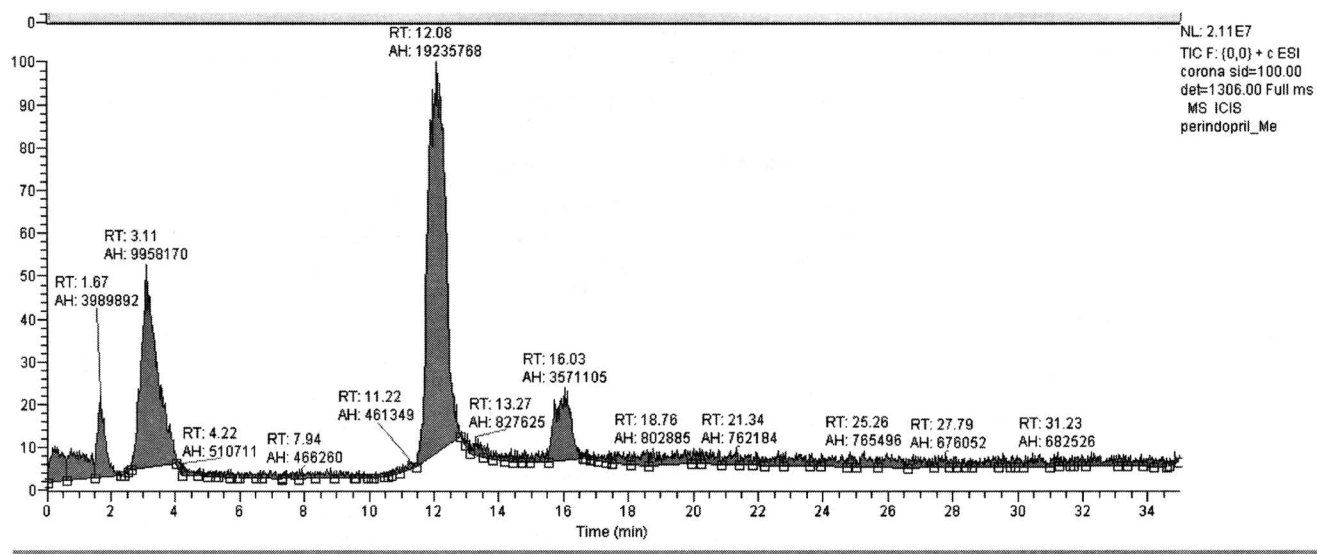


Рис. 1. Пример ВЭЖХ-анализа образца периндоприла в сыворотке крови (калибровочная проба)

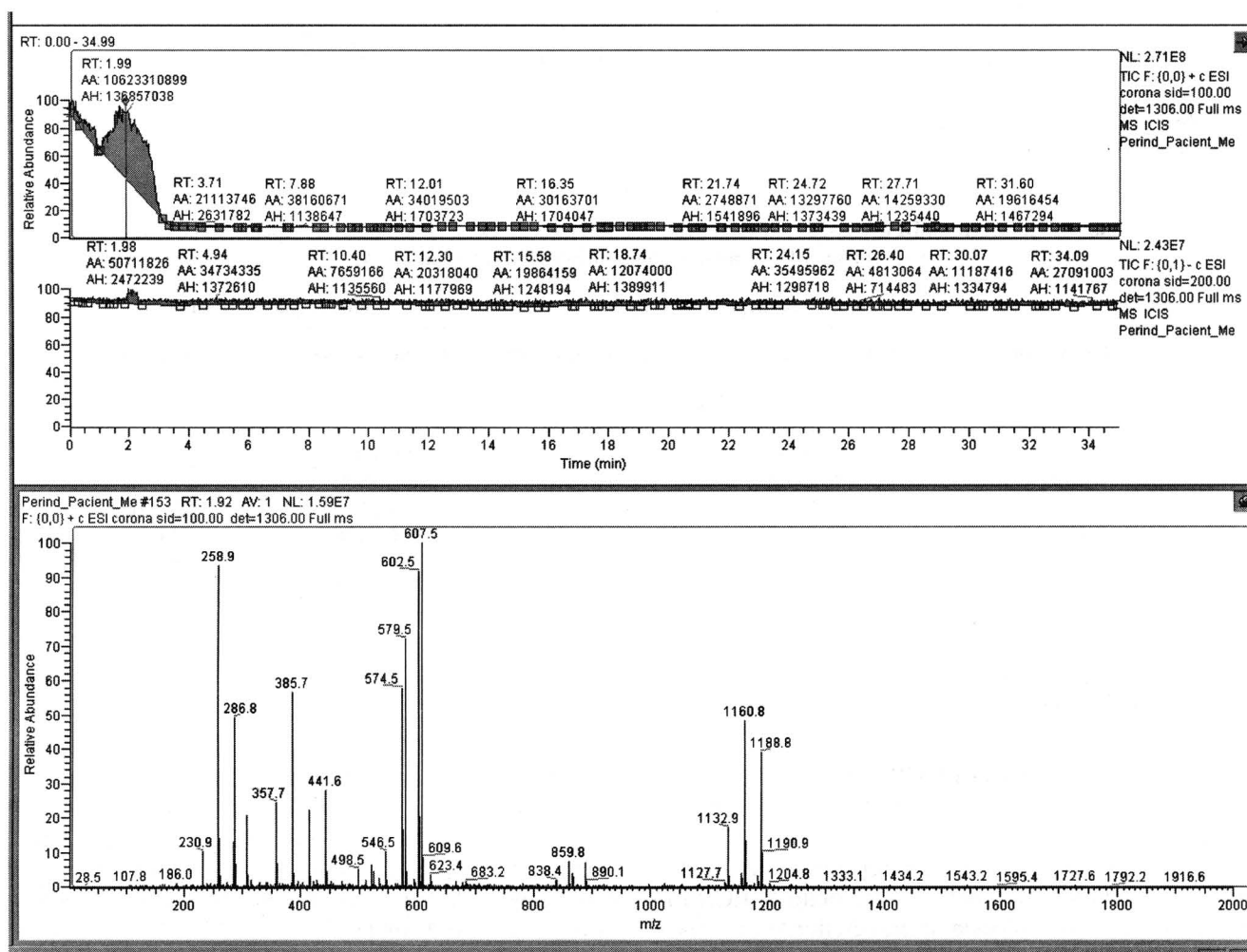


Рис. 2. Пример ВЭЖХ-масс-спектрометрического исследования содержания периндоприла в сыворотке крови подростка

Таблица 3. Показатели СМАД у подростков исследуемой группы (15–17 лет) на фоне стандартного режима терапии и периндоприла (где М – среднее значение параметра, SE – стандартная ошибка среднего значения)

Время	Параметры	Перцентили 95%	Максимум М±SE	Минимум М±SE	Среднее М±SE
До назначения фармакотерапии					
Сутки 24 часа	САД, мм рт. ст.	142,4±5,44	183,4±6,21	74,5±3,92	129,3±3,82
	ДАД, мм рт. ст.	87,5±2,75	110,9±3,47	42,6±2,16	76,6±3,42
	ЧСС, уд. в мин.	109,7±3,93	132,4±5,21	59,4±2,92	97,5±3,73
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	143,6±4,11	186,4±6,32	92,4±3,26	138,4±4,12
	ДАД, мм рт. ст.	91,2±3,71	119,4±3,17	43,7±2,16	78,8±3,26
	ЧСС, уд. в мин.	108,6±3,42	135,7±2,74	56,2±2,54	95,4±3,15
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	129,6±4,14	152,4±5,88	72,3±3,81	112,4±4,44
	ДАД, мм рт. ст.	74,3±3,93	84,6±2,82	41,6±2,24	61,3±2,84
	ЧСС, уд. в мин.	109,4±3,52	111,2±3,71	46,5±2,75	78,7±3,77
На фоне СРТ и периндоприла					
Сутки 24 часа	САД, мм рт. ст.	124,3±5,14*	142,4±4,15**	56,3±2,51**	103,2±3,94*
	ДАД, мм рт. ст.	72,4±2,76*	82,3±3,92**	35,4±2,42*	67,5±2,80*
	ЧСС, уд. в мин.	71,5±3,70**	86±3,74**	42,7±2,84**	64,4±2,26**
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	124,6±5,12*	148,6±4,24**	68,4±2,4**	111,1±3,25*
	ДАД, мм рт. ст.	76,2±2,94*	88,4±3,76**	32,2±2,18**	66,4±2,82**
	ЧСС, уд. в мин.	74,1±3,21**	88,2±3,22**	40,4±2,32*	63,9±2,46**
День 10.00– 22.00	САД, мм рт. ст.	110,2±2,60*	120,5±4,73**	53,4±3,38**	86,4±3,28**
	ДАД, мм рт. ст.	54,5±4,37**	70,5±3,93*	30,5±3,97*	52,6±3,49*
	ЧСС, уд. в мин.	68,4±4,41**	61,4±4,22**	39,4±3,45*	50,5±4,11**

* Уровень значимости $p < 0,05$ ** Уровень значимости $p < 0,01$ **Таблица 4.** Показатели ВРС у подростков контрольной и исследуемой групп (где М – среднее значение параметра, SE – стандартная ошибка среднего значения)

Параметры	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	в положении лежа	в положении стоя	в положении лежа	в положении стоя
	М±SE		М±SE	
ЧСС ср	89,2±3,3	93,4±3,7	84,2±3,8	88,2±3,2*
SDNN (мс)	172,4±4,25	175,4±4,49	183,4±5,25*	182,7±5,44*
rMSSD (мс)	72,5±2,23	68,8±2,12	79,4±3,75	77,5±2,60
pNN50 (%)	25,4±1,32	24,5±1,23	39,6±1,88*	34,5±1,25**
HF, ЧСС/мин2	9,6±0,52	7,2±0,38	12,6±0,52*	10,5±0,41*
LF, ЧСС/мин2	13,8±0,68	12,6±0,42	16,5±0,64*	15,4±0,72**
LF/HF	1,7±0,03	2,1±0,07	1,1±0,02*	1,2±0,015

* Уровень значимости $p < 0,05$ ** Уровень значимости $p < 0,01$

равномерности эффекта СРТ в течение периода дозирования и увеличения риска побочных эффектов.

Анализ фармакокинетики периндоприла у пациентов исследуемой группы на основе LC/MS-анализа, хроматограмма и масс-спектрограмма которого продемонстрирована на рисунках 1, 2 позволил обнаружить максимальную концентрацию препарата в крови через 4,4 часа после при-

ема (максимальная концентрация периндоприла в контрольной группе взрослых лиц и исследуемой группах составила $7,4 \pm 0,2$ и $7,1 \pm 0,2$ нг/мл соответственно). Значения показателя площади под кривой “концентрация-время” для периндоприла у подростков ($AUC_{0-24} = 234 \pm 37$ нг/мл/час) не отличались от значений аналогичного показателя в контрольной группе взрослых лиц ($AUC_{0-24} = 246 \pm 36$ нг/мл/час). Проведение ТЛМ у

подростков с АГ способствовало коррекции дозы периндоприла в исследуемой группе. Средняя доза периндоприла у подростков составила 2,5 мг в сутки. Тактика проведения терапевтического лекарственного мониторинга у подростков с АГ состоит в следующем: 1, 2 и 3 точка LC/MS-исследования – изучение концентрации периндоприла в сыворотке крови через 1 ч, 3 ч и 5 ч соответственно.

Применение периндоприла в соответствии с данными экстраполяции фармакокинетических параметров на фазограммы СМАД сопровождалось статистически достоверной нормализацией фазограммы суточного АД (табл. 2, 3). ИНД составил в исследуемой группе 0,09.

В зависимости от проводимой терапии были выявлены достоверные отличия в ВРС. Подростки, принимавшие периндоприл, имели достоверное уменьшение ЧСС в положении лежа и стоя (табл. 4), в дневные и ночные периоды, а также достоверно меньшие максимальные и минимальные значения ЧСС (рис. 3), по сравнению с пациентами контрольной группы. Одновременно в исследуемой группе выявлено достоверное увеличение таких параметров временного анализа ВРС, как SDNN (рис. 4А), rMSSD (рис. 4Б), pNN50% (рис. 4В), по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе. Анализ показателей временного ВРС в условиях проведения активной ортостатической пробы продемонстрировал достоверно более низкие значения ЧСС_{ср.}, SDNN, rMSSD, pNN50% в положении лежа по сравнению с контрольной группой, а также менее выраженное их снижение при переходе в ортостаз. Назначение периндоприла сопровождалось уменьшением вагосимпатического индекса LF/HF при спектральном анализе ВРС (см. табл. 4).

У пациентов контрольной группы не выявлено достоверных изменений в уровне гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оси гипофиз-щитовидная железа (табл. 5). Применение периндоприла в исследуемой группе пациентов приводило к достоверному снижению уровня АКТГ и кортизола, значимому уменьшению уровня ТТГ при увеличении уровней T_4 и T_3 . Обнаруженные изменения в динамике параметров СМАД, ВРС и гормонального профиля сопровождалось статистически значимым увеличением $CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$ (несущих рецептор к IL-2) при достоверном снижении апоптотических $CD95^+$ в исследуемой группе пациентов и наличии тенденции к повышению $CD8^+$ (табл. 6). Выявлено достоверное снижение

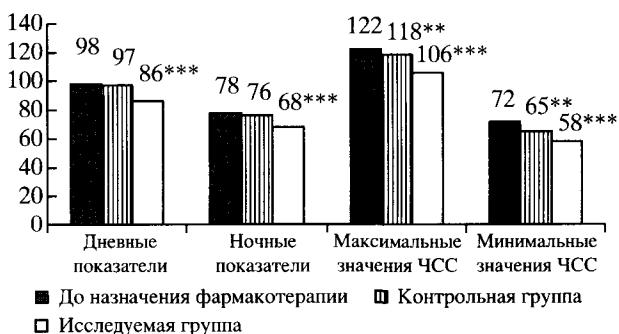


Рис. 3. Влияние периндоприла на ЧСС по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

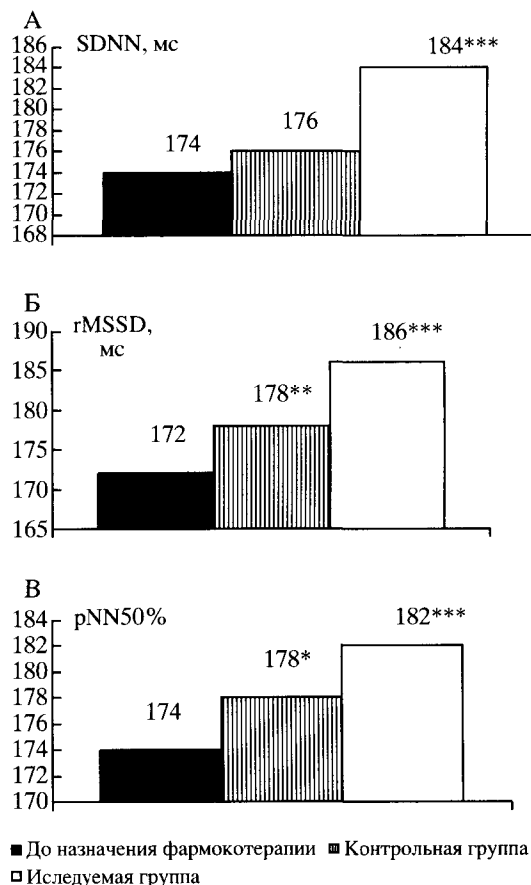


Рис. 4. Влияние периндоприла на временные характеристики ВРС по данным холтеровского мониторинга ЭКГ, где А – показатель SDNN в контрольной группе и его динамика на фоне терапии, Б – показатель rMSSD в контрольной группе и его динамика на фоне терапии, В – показатель pNN50% в контрольной группе и его динамика на фоне терапии

выработки провоспалительных цитокинов IL-1 и ФНО-α. В контрольной группе пациентов была обнаружена недостоверная тенденция к появлению вышеперечисленных изменений. В ходе исследования зарегистрированы 2 легких побоч-

Таблица 5. Динамика показателей гормонального профиля в контрольной и исследуемой группах (где М – среднее значение параметра, SE – стандартная ошибка среднего значения)

Параметры	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	исходно	CPT	исходно	CPT
	M±SE		M±SE	
АКТГ, нмоль/л	10,2±0,80	9,2±0,76	11,8±0,87	7,8±0,57*
Кортизол, нмоль/л	648,4±11,53	640,5±10,21	652,6±11,84	452,4±9,38**
ТТГ, мкЕД/мл	6,9±0,46	6,7±0,40	6,9±0,46	4,8±0,38*
T ₄ , нг/мл	65,4±2,14	68,6±3,18	66,4±2,44	87,2±3,46*
T ₃ , нг/мл	1,10±0,02	1,12±0,04	1,08±0,016	2,4±0,06*

* Уровень значимости $p < 0,05$ ** Уровень значимости $p < 0,01$ **Таблица 6.** Динамика иммунологических показателей крови в контрольной и исследуемой группах (где М – среднее значение параметра, SE – стандартная ошибка среднего значения)

Параметры	Контрольная группа		Исследуемая группа	
	исходно	CPT	исходно	CPT
	M±SE		M±SE	
IL-1, пг/мл	54,4±2,72	37,8±2,14	46,6±3,13	31,4±2,02*
ФНО-α, пг/мл	192,3±6,74	187,2±6,64	191,6±6,82	124,5±5,18**
CD3 ⁺ , %	48,4±3,72	47,5±3,94	47,3±2,4	56,6±2,2*
CD4 ⁺ , %	29,4±3,2	32,2±3,96	30,3±3,2	37,7±2,3**
CD8 ⁺ , %	22,2±3,4	23,4±3,12	23,2±2,96	29,2±3,17*
CD25 ⁺ , %	9,38±0,64	11,4±0,94	9,27±0,52	18,8±1,8**
CD95 ⁺ , %	32,4±3,9	29,8±3,3	33,6±5,5	13,6±2,7**

* Уровень значимости $p < 0,05$ ** Уровень значимости $p < 0,01$

ных эффекта (головокружение и головная боль), не потребовавших отмены лекарственного препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показало клинико-фармакологическое исследование, отсутствие эффективности CPT можно объяснить формированием у детей подросткового возраста десинхронизации в работе нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий, следствием которого является изменение акрофаз суточных ритмов гемодинамических показателей с последующим появлением повышенного АД. Выявление пороговых концентраций кортизола (вероятно, для подростков пороговые концентрации кортизола составляют

400–500 нмоль/л) с восстановлением секреции АКТГ на фоне приема тканеспецифичного ингибитора АПФ периндоприла может способствовать снижению АКТГ-кортизол-индуцированного повышения активности АПФ и уменьшению синтеза ангиотензина II, что является дополнительным к основному механизмом эффективной и безопасной лекарственной профилактики повышения АД у подростков и последующей хронизации процесса у взрослых [6].

Увеличение утреннего ритма секреции T₄ и устранение так называемого “низкого T₃-синдрома” на фоне приема периндоприла может косвенно свидетельствовать о восстановлении ночной волны ТТГ-активности, что, безусловно, способствует снижению активности симпатoadrenalной системы и отражается на восстанов-

лении показателей ВРС и эффективном снижении АД. Устранение десинхронизации внутри эндокринной системы сопровождается адекватным восстановлением работы иммунной системы, что, в частности, приводит к уменьшению уровня провоспалительных цитокинов IL-1, ФНО- α , которое может косвенно свидетельствовать об уменьшении их выработки, а также к снижению патологической дифференцировки Т-хелперов (увеличение уровня CD8⁺ в крови).

На основании полученных данных иммунологического исследования можно предположить уменьшение активности аутоиммунных процессов, направленных против эндотелия сосудистой стенки, в группе пациентов, принимавших периндоприл, что, безусловно, способствует снижению АД согласно существующей аутоиммунной концепции развития АГ [7]. Данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения с помощью высокотехнологичных методов исследования. Выявление фармакокинетического профиля у подростков, близкого к фармакокинетическому профилю взрослых пациентов, позволяет рекомендовать периндоприл для лекарственной профилактики АГ у пациентов подросткового возраста.

Таким образом, анализ эффективности и безопасности применения тканеспецифичного ингибитора АПФ периндоприла с целью лекарственной профилактики формирования АГ у подростков показал, что долгосрочная нормализация гемодинамики периндоприлом у данного контингента больных связана с устранением нарушений в работе нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-фармакологическое исследование показало, что начальные стадии формирования повышенного АД у подростков, приводящие к возникновению хронического, наследственно-обусловленного стойкого повышения АД у взрослых, связаны с появлением патологическо-

го уровня адаптации, обусловленного десинхронизацией в работе нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий.

2. Низкую эффективность существующего СРТ повышенного АД у подростков можно объяснить отсутствием патогенетического воздействия на параметры гормонально-иммунологического профиля подростков, определяющего дисбаланс в работе ВНС, РААС и, соответственно, обуславливающего возникновение гемодинамических изменений.

3. Применение тканеспецифичного ингибитора АПФ периндоприла сопровождалось эффективным устранением десинхронизации внутри нейроиммуноэндокринной системы у подростков, что приводило к появлению стабильного эффекта снижения АД при отсутствии побочных эффектов.

4. Взятие пробы крови, соответствующей “пиковой” концентрации периндоприла, делает процедуру ТЛМ удобной для амбулаторных пациентов с АГ.

5. Требуются широкомасштабные LC/MS-исследования по определению содержания периндоприла в крови подростков с целью формирования банка данных и определения диапазонов их концентраций в изучаемой популяции пациентов с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Образцова Г.И., Ковалев Ю.Р., Талалаева Е.И., Скобелева Н.А. // Артериальная гипертензия, 1998. № 2. С. 48–52.
2. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. // Педиатрия, 2002. № 4. С. 82–86.
3. Вейн А.М. Заболевания ВНС. М.: Медицина, 1991. 624 с.
4. Espiner E.A., Nicholls M.S. The rennin-angiotensin system / J.I.S. Robestron and M.G. Nicholls (eds.). London: Merk Sharp and Dohme, 1993. Vol. 4. № 1. P. 331–344.
5. Verdecchia P., Schilatti G., Guerrier M. // Circulation, 1990. Vol. 81. № 2. P. 528–553.
6. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988. 286 с.
7. Комаров Ф.И., Брюховецкий А.Г., Бувальцев В.И. // Военно-медицинский журнал, 1986. Т. 9. С. 24–29.

**MEDICINAL PREVENTIVE MAINTENANCE
OF NEUROIMMUNOENDOCRINE DISORDERS
IN TEENAGERS GROUP
WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

**E.F. Shin, J.V. Chesnikova, G.Ju. Nagornaya, H.A. Kartashova,
O.I. Eliseeva, I.V. Sarvilina, Ju.V. Gorshkova, D.V. Zimakov**

The comparative estimation of efficiency and safety of the perindopril is conducted in two groups of patients: checking group (n = 22), who's got standard mode therapy (SMT); investigation group (n = 26): SMT and perindopril. We have offered the tactic of undertaking the therapeutic drug monitoring beside teenagers – a study of perindopril concentrations in blood serum. Analysis of efficiency and safety of perindopril using for the medicinal preventive maintenance in teenagers with AH has shown that long-term normalization of hemodynamic is connected with eliminating the breaches in work of neuroimmunoendocrine network interaction.

REFERENCES

1. Obratsova G.I., Kovalev Yu.R., Talalaeva E.I., Skobeleva N.A. 1998. *Arterial'naya gipertenziya*. (2): 48–52. (In Russian).
2. Rovda Yu.I., Rovda T.S. *Pediatrics*. 2002. (4): 82–86. (In Russian).
3. Veyn A.M. 1991. *Zabolevaniya VNS*. [*Diseases of the autonomic nervous system*]. Moscow, "Meditsina" Publishers: 624 p. (In Russian).
4. Espiner E.A., Nicholls M.S. 1993. In: *The rennin-angiotensin system*. (Eds. J.I.S. Robestron, M.G. Nicholls). Vol. 4. No 1. London, Merk Sharp and Dohme: 331–344.
5. Verdecchia P., Schilatti G., Guerrier M. 1990. *Circulation*. 81(2): 528–553.
6. Golikov P.P. 1988. *Retseptornye mekhanizmy glyukokortikoidnogo effekta*. [*Receptor mechanisms of glucocorticoid effect*]. Moscow, Meditsina Publishers: 286 p. (In Russian).
7. Komarov F.I., Bryukhovetskiy A.G., Buval'tsev V.I. 1986. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 9: 24–29. (In Russian).