

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.217.03:616-005.4-06:616.379-008-64

**В.Н. Горюцкий, А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова,
М.Л. Дьякова, М.Ю. Нижегородцев**

E-mail: gorvis@mail.ru

АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ВЛИЯНИЕ НА РЕГРЕСС НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БЛОКАТОРА AT₁-РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II КАНДЕСАРТНА В КОМБИНАЦИИ С β_1 - АДРЕНОБЛОКАТОРОМ НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ ИБС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра
СО РАМН

ВВЕДЕНИЕ

Блокаторы AT₁-рецепторов ангиотензина II (БРА II) вносят важный вклад в современное лечение сердечно-сосудистой патологии и открывают новые возможности профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1-4]. Несмотря на то, что ингибиторы АПФ являются препаратами «первой линии» и своеобразным «стандартом» в лечении дисфункции левого желудочка (ЛЖ), артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), ряд потенциальных преимуществ более полного контроля тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и прекрасная переносимость БРА II делают их весьма привлекательными и перспективными для лечения больных с ХСН.

Согласно современным представлениям, одним из путей снижения летальности больных с ХСН, возникшей в результате ишемического и/или постинфарктного ремоделирования ЛЖ, является медикаментозная антиишемическая цитокардиопротекция с предотвращением метаболических расстройств. Известно также, что снижение инотропной функции сердца у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), обусловлено не только инфарктированием миокардиоцитов, но и наличием значительного объе-

ма гибернированного миокарда, сохраняющего свою жизнеспособность. Поиск препаратов, способных активизировать гибернированный миокард и тем самым уменьшить его дисфункцию, представляет исключительно важную проблему. Перспективным в этом отношении представляется блокатор AT₁-рецепторов А II кандесартан цилекситил [5-9].

Получены убедительные доказательства клинической эффективности блокаторов AT₁-рецепторов А II, касающиеся лечения и вторичной профилактики АГ, метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) 2-го типа, в то время как в отношении постинфарктного ремоделирования ЛЖ с развитием ХСН доказательств эффективности такой терапии существенно меньше [7-14]. В последние годы большой интерес кардиологи проявляют к уникальному представителю третьего поколения суперселективному β_1 -адреноблокатору с NO-модулирующими и вазодилатирующими свойствами и отсутствием негативных метаболических проявлений – небивололу – для более широкого профиля клинического использования у больных с СД 2-го типа. Вместе с тем доказательства его клинической эффективности и влияния на предотвращение инсулинорезистентности у больных ИБС с метаболическим синдромом еще предстоит получить в хорошо спланированных рандомизированных клинически контролируемых исследованиях.

Цель исследования – изучить антиишемические кардиопротективные, гемодинамические и метаболические эффекты, а также влияние на регресс нарушений микроциркуляции (МЦ) блокатора AT₁-рецепторов А II кандесартана цилекситила в комбинации с β_1 -адреноблокатором небивололом во вторичной профилактике ХСН у больных с ишемической дисфункцией сердца, ассоциированной с СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое клинически контролируемое исследование эффективности и безопасности кандесартана цилекситила (атаканд, фирма AstraZeneca, Швеция) в комбинации с β_1 -адреноблокатором небивололом (небилет, фирма Berlin-Chemie, Германия) у больных ишемической болезнью сердца с II-III ФК ХСН (по NYHA).

В исследование включено 20 пациентов (15 мужчин, 5 женщин) в среднем возрасте $57,6 \pm 3,1$ лет. К моменту обследования у 5 (25%) пациентов диагностировалась стабильная стенокардия напряжения II ФК, у 11 (55%) пациентов – III ФК, у 4 (20%) – прогрессирующая стенокардия. В среднем стаж ИБС составил $9,7 \pm 1,2$ года. У 7 (35%) обследованных регистрировались рубцовые изменения на ЭКГ как следствие перенесенного ИМ давностью более 6 мес. Во всех случаях по данным коронароангиографии выявлялся стенозирующий коронарный атеросклероз. В 5 (25%) случаях выполнена хирургическая реваскуляризация давностью $25,6 \pm 2,6$ мес, и у 4 (20%) сопутствовала эндоваскулярная реваскуляризация

давностью $14 \pm 6,7$ мес. У всех больных ИБС регистрировалась АГ II степени, в 19 (95%) случаях – СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести (стаж $5,5 \pm 1,6$ лет), в 1 (5%) случае – нарушение толерантности к глюкозе.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных ИБС с СД 2-го типа

Показатель	Количество пациентов	% отношение
Пол: мужчины/женщины	15/5	75/25
Средний возраст, годы	$57,6 \pm 3,1$	
Стаж ИБС, годы	$9,7 \pm 1,2$	
Стенокардия напряжения:		
II ФК	5	25
III ФК	11	55
ФК ХСН (по NYHA):		
II ФК	18	90
III ФК	2	10
Нестабильная стенокардия	4	20
Перенесенный первичный ИМ, в т.ч. Q-ИМ	7	35
Повторный ИМ	2	10
Постинфарктная аневризма ЛЖ	1	5
Артериальная гипертензия II-III стадии	20	100
ЖЭС высоких градаций (по Lown B. и Wolff W.)	3	15
Пароксизмальная форма ФП	2	10
Нарушение толерантности к глюкозе	1	5
СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести	19	95
Стаж СД 2-го типа, годы	$5,5 \pm 1,6$	
Гиперхолестеринемия $> 5,6$ ммоль/л	20	100
Курение	7	35
Абдоминальное ожирение I-III ст.	20	100
АКШ+МКШ	5	25
Стентирование КА	4	20
Предшествующая терапия:		
аспирин	20	100
продолжительные нитраты	3	15
ингибиторы АПФ	8	40
β -адреноблокаторы	9	45
антагонисты кальция	4	20

Примечание: ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; АКШ и МКШ – аорто- и маммаро-коронарное шунтирование; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

В соответствии с протоколом, в исследование не включали больных с мозговыми осложнениями АГ давностью менее 12 мес, крупноочаговым ИМ давностью менее 6 мес, тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA), с брадиаритмией, нарушениями АВ-проводимости более II степени, бронхиальной астмой и хроническим бронхообструктивным синдромом, периферическим атеросклерозом с синдромом Лериша, а также пациентов, имевших противопоказания к назначению блокаторов AT_1 -рецепторов А II и β -адреноблокаторов.

Все пациенты, включенные в исследование, дали свое письменное информированное согласие на участие в нем. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Препараты назначались после отмены предшествующего лечения (включавшего β -адреноблокаторы, антиаритмические средства, периферические вазодилататоры, антагонисты кальция, иАПФ) после 5-дневного периода «отмывания». Допускался сублингвальный прием короткодействующих форм нитроглицерина. При подъемах АД допускался прием коринфара в дозе 10 мг.

В первые 2 дня все пациенты получали кандесартан по 8 мг/сут однократно, в последующем доза препарата увеличивалась до 16 мг/сут. Длительность курсовой терапии составила 4 недели и предусматривала обеспечение удовлетворительной коррекции АГ до целевого уровня – 135/85 мм рт. ст. (либо снижение систолического и/или диастолического АД как минимум на 10 мм рт. ст.) и регресс симптомов ХСН не менее чем на I ФК. В итоге доза кандесарта на 8 мг/сут оказалась эффективной у 15 (75%) пациентов, 16 мг/сут – у 5 (25%), в среднем составив $10 \pm 3,5$ мг/сут. Средняя суточная доза β -адреноблокатора небиволола составила $4,6 \pm 0,2$ мг/сут. Базовая терапия предусматривала сахароснижающие средства (метформин, диабетон), дезагреганты. До назначения кандесартана и небиволола все пациенты получали холестеринснижающую терапию (статины), которая не менялась в ходе исследования.

Влияние на антиишемические кардиопротективные, гемодинамические и метаболические эффекты, а также на клиническое течение ХСН и безопасность 4-недельной курсовой комбинированной терапии кандесартаном с небивололом оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности, регрессу суточной частоты и тяжести стенокардии, суточной потребности в нитроглицерине, увеличению физической толерантности (ТФН), тесту 6-минутной ходьбы. Качество жизни оценивали с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living Heart Failure Questionnaire – MLHFQ). Метаболическую эффективность препарата оценивали по динамике в крови значений липидного спектра, уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии.

Регистрация АД проводилась с использованием

ем откалиброванного сфигмоманометра с учетом усредненных трех измерений. Определялись значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Посредством ЭхоКГ оценивали параметры, отражающие показатели сократимости и внутрисердечной гемодинамики: фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический и конечно-диастолические объемы (КДО, КСО), массу миокарда (ММ) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения (пик E, см/с), максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик A, см/с), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР, мс).

Физическая толерантность оценивалась в исходном контрольном периоде, затем по окончании 4-недельной курсовой терапии. Велоэргометрия проводилась на эргометре «Siemens-Elema». Использовалась непрерывно ступенчато возрастающая пороговая нагрузка. Пробу начинали с нагрузки 25 Вт, которую увеличивали на 25 Вт каждые 5 минут. Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате «Aloka SSD-5500 SV» (Япония), Ultramark. 9 (ATL, США).

Микроциркуляция исследовалась посредством лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) на аппарате фирмы «Transonic System Inc.» (США). Исследование проводилось в положении сидя с расположением предплечья на уровне сердца. Датчик располагался в области наружной поверхности правого предплечья в точке, находящейся по срединной линии на 3-4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Температура воздуха в помещении при проведении измерений варьировала в пределах 20-22°C. В исследовании анализировались данные исходной регистрации ЛДФ, показатели окклюзионной пробы. ЛДФ-граммы подвергались компьютерной обработке с вычислением среднего показателя МЦ (ПМ) за 3 мин. В норме у лиц без нарушений МЦ он варьирует в пределах 3,5-6 перф. ед. [5]. При выполнении окклюзионной пробы оценивались показатели максимального постокклюзионного кровотока (МПК), резерва капиллярного кровотока (РКК), прироста капиллярного кровотока (ПКК) и время восстановления (ВВ) показателей до исходных значений.

Для исследования функции эндотелия использовали эхолакацию высокого разрешения и доплерографию плечевой артерии (по D. Celermajer и соавт.) на аппарате «Aloka SSD-5500 SV» до и после временной окклюзии артерии манжетой тонометра (реактивная гиперемия – отражающая эндотелийзависимую вазодилатацию – ЭЗВД) и сублингвального приема 1 мг нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД). Дилатацию плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии (РГ) менее

10% от исходного ее диаметра или вазоконстрикцию артерии интерпретировали как эндотелиальную дисфункцию.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения показателей до и после курсового лечения использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате 4-недельной курсовой комбинированной терапии кандесартаном и небилетом частота стенокардии уменьшилась на 42,1% ($p < 0,001$). Потребность в нитроглицерине также статистически значимо ($p < 0,001$) сократилась на 40%. При этом физическая толерантность по результатам велоэргометрии возросла на 23,3% (с $41,2 \pm 12,6$ до $50,8 \pm 11,7$ Вт), сопровождаясь улучшением качества жизни на 13,7% (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей коронарной недостаточности, физической толерантности, качества жизни на фоне 4-недельной терапии кандесартаном в комбинации с небивололом ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	$\Delta, \%$
Частота стенокардии, сут	$1,9 \pm 0,36$	$0,8 \pm 0,23^{**}$	-42,1
Потребность в НТГ, таб./сут	$2,0 \pm 0,49$	$0,8 \pm 0,23^{**}$	-40,0
Мощность ВЭМ нагрузки, Вт	$41,2 \pm 12,6$	$50,8 \pm 11,7^*$	23,3
L, м	$272,7 \pm 6,76$	$390,9 \pm 10,3^{**}$	43,3
КЖ, баллы	$59,8 \pm 4,3$	$51,6 \pm 4,3^*$	-13,7

Примечание: НТГ – табл. нитроглицерина; ВЭМ – велоэргометрический тест; L – тест 6-минутной ходьбы; КЖ – качество жизни. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$, различия с исходными данными.

Показатели системной гемодинамики под влиянием курсовой терапии характеризовались снижением САД на 12,6% ($p < 0,05$) от исходного, достигнув $128,0 \pm 1,8$ мм рт. ст., и среднего уровня ДАД на 13,2% от исходного, достигнув $79,5 \pm 1,9$ мм рт. ст. Пульсовое давление на фоне приема кандесартана уменьшилось на 11,7%, составив $48,5 \pm 2,0$ мм рт. ст. Нормализации гемодинамики сопутствовало увеличение в 2 раза числа пациентов с уровнем ДАД < 90 мм рт. ст. (табл. 3). Следовательно, использованная комбинация препаратов оказалась эффективной, обеспечивая у 75% пациентов целевой уровень ДАД.

Показатели внутрисердечной гемодинамики отражали в состоянии покоя сохраненную систолическую функцию ЛЖ, в связи с чем регистрировались исходно нормальные значения: КДО – $123,2 \pm 2,7$ мл, КСО – $47,2 \pm 3,0$ мл, ФВ ЛЖ – $61,2 \pm 1,3\%$, ИММЛЖ – $134,9 \pm 6,1$ г/м² (табл. 4).

Вместе с тем имели место определенные признаки ремоделирования ЛЖ, проявившиеся явным ($p < 0,05$) увеличением толщины ЗСЛЖ и ИММЛЖ,

а также диастолической дисфункцией ЛЖ. Курсовая комбинированная терапия кандесартаном с небивололом способствовала регрессу ($p < 0,05$) проявлений ремоделирования ЛЖ: КСО уменьшилось на 6,4%, толщина ЗСЛЖ – на 3,6%, ИММЛЖ – на 2,3%, улучшилась диастола ЛЖ – на 8,6%.

Несомненный интерес представляет для профилактического использования комбинация блокатора

Таблица 5

Таблица 3
Антигипертензивные эффекты 4-недельной курсовой терапии кандесартаном в дозе $10 \pm 3,5$ мг/сут в комбинации с небивололом в дозе $4,6 \pm 0,2$ мг/сут ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	$\Delta, \%$
САД, мм рт. ст.	$146,5 \pm 2,8$	$128,0 \pm 1,8^*$	-12,6
ДАД, мм рт. ст.	$91,6 \pm 1,12$	$79,5 \pm 1,9^*$	-13,2
ЧСС, уд. в мин	$72,8 \pm 1,5$	$64,5 \pm 0,87^*$	-11,3
Пульсовое АД, мм рт. ст.	$54,9 \pm 2,35$	$48,5 \pm 2,0^*$	-11,7
Больные с ДАД < 90 мм рт. ст., %	35	75	

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * – $p < 0,05$ – различия с исходными данными.

Таблица 4

Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, на фоне комбинированной курсовой терапии кандесартаном с небивололом ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	$\Delta, (\%)$
ЛП, мм	$42,3 \pm 1,4$	$43,7 \pm 1,2$	3,3
КСО, мл	$47,2 \pm 3,0$	$44,2 \pm 3,4^*$	-6,4
ФВ, %	$61,2 \pm 1,3$	$64,0 \pm 1,4^*$	4,6
ЗСЛЖ, мм	$11,1 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,3^*$	-3,6
ИММЛЖ, г/м ²	$134,9 \pm 6,1$	$131,8 \pm 5,9^*$	-2,3
Е/А	$1,05 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,06$	-8,6
ВИР, с	$115,8 \pm 3,5$	$104,4 \pm 2,7^*$	-9,8
СИ, л/м ²	$2,7 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1^*$	-7,4

Примечание: ЛП – левое предсердие; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Е/А – отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости кровотока в систолу предсердий; ВИР – время изоволюметрического расслабления; СИ – сердечный индекс; * – $p < 0,05$ – различия с исходными данными.

Динамика показателей липидного и углеводного обмена у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, на фоне 4-недельной курсовой терапии кандесартаном в дозе $10 \pm 3,5$ мг/сут в комбинации с небивололом в дозе $4,6 \pm 0,2$ мг/сут ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	$\Delta, \%$
ОХС, ммоль/л	$6,03 \pm 0,3$	$5,24 \pm 0,2^*$	-13,1
ТГ, ммоль/л	$2,1 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^*$	-19,0
ЛПНП, ммоль/л	$4,05 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2^*$	-13,6
ЛПВП, ммоль/л	$0,96 \pm 0,1$	$1,04 \pm 0,02$	8,3
ИА, у.е.	$3,85 \pm 0,28$	$3,4 \pm 0,23$	-11,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	$7,78 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,2^*$	-22,9
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	$11,2 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,1^*$	-29,5

Примечание: ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИА – индекс атерогенности; Hb A_{1c} – гликозилированный гемоглобин.

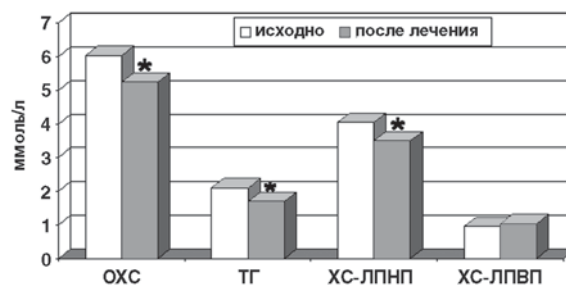


Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра после курсовой терапии кандесартаном с небивололом, * – $p < 0,01$

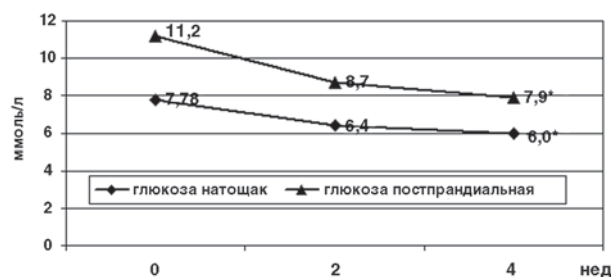


Рис. 2. Динамика показателей глюкозы на фоне курсовой терапии кандесартаном с небивололом, * – $p < 0,001$

АТ₁-рецепторов А II кандесартана с суперселективным β_1 -адреноблокатором нового поколения с дополнительным NO-модулирующим действием небивололом, которая позволяет добиться более полной блокады тканевой ренин-ангиотензиновой системы, не вызывая неблагоприятных метаболических эффектов, в частности, не усугубляя жировой и углеводный обмен.

Действительно, на фоне терапии кандесартаном с небивололом уровень ОХС уменьшился ($p<0,01$) на 13,1%, составив $5,24\pm0,2$ ммоль/л, уровень ЛПНП уменьшился на 13,6%, ТГ – на 19,0%, уровень ЛПВП возрос на 8,3% (табл. 5, рис. 1).

Исходно повышенный базальный уровень гликемии уменьшился ($p<0,001$) на 22,9%, составив $6,0\pm0,2$ ммоль/л (табл. 5, рис. 2). Этому сопутствовало статистически значимое снижение постпрандиальной гликемии с $11,2\pm0,4$ ммоль/л до $7,9\pm0,1$ ммоль/л ($p<0,001$).

Состояние МЦ оценивали методом ЛДФ. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц. У больных ИБС с СД 2-го типа установлены гетерогенные изменения микроциркуляции с преобладанием патологических гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ): гиперемический ГТМ – у 21,6% и спастический – у 78,6%, обусловленных структурно-функциональными изменениями микроциркуляторного сосудистого русла. Это подтверждалось результатами эхолакации высокого разрешения и доплерографией плечевой артерии. Действительно, у больных ИБС с СД 2-го типа исходно выявлялась ограниченная (<10%) реактивная гиперемия, отражавшая наличие вазоконстрикторной реакции, характерной для эндотелиальной дисфункции. Курсовая терапия кандесартаном с небивололом

сопровождалась статистически значимым ($p<0,001$) возрастанием в 2,3 раза ЭЗВД, наглядно отражая регресс эндотелиальной дисфункции (табл. 6).

К окончанию курсовой комбинированной терапии кандесартаном и небилетом регистрировался прирост показателей МЦ. Отмечалось статистически значимое увеличение на 35,1% значений максимального постокклюзионного кровотока (МПК) с $6,8\pm1,8$ до $9,2\pm1,5$ перф. ед. При этом прирост капиллярного кровотока (ПКК) составил 38,5% (с $4,5\pm1,3$ до $6,2\pm1,3$ перф. ед.). Время восстановления тканевой перфузии до исходного уровня уменьшилось на 21,6% (табл. 6). Эти изменения были обусловлены улучшением сосудистой реактивности на фоне проводимой терапии за счет снижения активности симпатической нервной системы у данной категории больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ангиотензин II играет важную роль в инициации и развитии миокардиофиброза, ишемического ремоделирования сердца и сосудов, левожелудочковой сердечной недостаточности. Имеющийся сравнительно небольшой опыт клинического применения блокаторов АТ₁-рецепторов А II определил новые перспективы кардиопротективной терапии у больных ХСН. Вместе с тем вопрос об эффективности этого нового класса препаратов, в сравнении с иАПФ остается открытым. В одном из ранних исследований ($n=768$) RESOLVD /The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricle Dysfunction/ монотерапии кандесартаном (4, 8 и 16 мг/сут) и иАПФ эналаприлом (20 мг/сут) или их комбинации у больных с ХСН результаты оказались неудовлетворительными [9]. Исследование досрочно прекратили в связи с более высокой смертностью на фоне комбинированной терапии кандесартаном с эналаприлом (8,7%) по сравнению с таковой на фоне эналаприла (3,7%) и кандесартана (6,1%).

Таблица 6

Динамика основных показателей микроциркуляции и функции эндотелия на фоне 4-недельной курсовой терапии кандесартаном с небивололом ($M\pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	$\Delta, \%$
ПМ, перф.ед.	$3,8\pm0,3$	$2,3\pm0,8$	$3,0\pm0,7^{**}$	28,5
<i>Окклюзионная проба</i>				
МПК, перф.ед.	$10,1\pm2,8$	$6,8\pm1,8$	$9,2\pm1,5^{**}$	35,1
РКК, %	$354,8\pm88,7$	$308,8\pm78,5$	$319,2\pm77,1$	3,4
ПКК, перф.ед.	$8,6\pm1,8$	$4,5\pm1,3$	$6,2\pm1,3^{**}$	38,5
ВВ, с	$96,4\pm23,2$	$165,5\pm41,4$	$129,8\pm36,7^{**}$	-21,6
<i>Функция эндотелия</i>				
ЭЗВД, %		$4,5\pm0,5$	$10,2\pm0,56^{**}$	126,7

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; МПК – максимальный постокклюзионный кровоток; РКК – резерв капиллярного кровотока; ПКК – прирост капиллярного кровотока; ВВ – время восстановления; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Результаты осуществления весьма солидной многоцентровой программы CHARM (Candesartan cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, 1999-2003) оказались обнадеживающими [7]. В рамках этой программы в трех независимых плацебо-контролируемых исследованиях (CHARM-Added – $n=2548$; CHARM-Alternative – $n=2048$; CHARM-Preserved – $n=3023$) было определено место кандесартана цилексита в современной кардиопротективной патогенетической терапии при ХСН [9-13]. В специальном анализе CHARM-Added [13] получены бесспорные доказательства улучшения отдаленного прогноза выживаемости (на 15%) под влиянием кандесартана (в частности, в дополнение

к базовой терапии β -адреноблокаторами или иАПФ) у больных с дисфункцией ЛЖ с сохраненной или со сниженной ФВ ЛЖ. Высокая антигипертензивная эффективность отличается превосходной переносимостью и антидиабетогенным действием [14].

Исключительный интерес представляет возможность клинического применения кандесартана в комбинации с суперселективным β_1 -адреноблокатором нового поколения небивололом, обладающим дополнительными NO-модулирующими свойствами, направленными на целевое достижение кардиопротекции, предотвращения прогрессирования ХСН, диабетической кардио- и ангиопатии.

Опыт применения АРА в клинической практике России весьма ограничен. В то же время АРА на мировом рынке является наиболее динамично развивающимся классом препаратов. К очевидным преимуществам комбинированной терапии АРА с β_1 -адреноблокаторами третьего поколения относится потенцирование антигипертензивного, кардио- и вазопротективного эффектов. Воздействуя на различные звенья патогенеза патологии, таковая эффективность противостоит контррегуляторным механизмам нейро-гормональных, метаболических и ишемических нарушений.

Результаты настоящего исследования подтверждают высокую антиишемическую и антигипертензивную эффективность комбинированной терапии блокатора AT_1 -рецепторов А II кандесартана в дозе 8-16 мг/сут в комбинации с суперселективным β_1 -адреноблокатором нового поколения с дополнительным NO-модулирующим действием небивололом, использовавшегося в дозе 2,5-5 мг/сут в процессе 4-недельной курсовой терапии у больных ИБС с СД 2-го типа. Целевой уровень АД достигался у 75% пациентов на фоне такой терапии. Хороший антигипертензивный эффект кандесартана с сопоставимой динамикой САД и ДАД ($p < 0,05-0,01$) сопровождался регрессом коронарной недостаточности на 42,1%, повышением физической толерантности на 23,3% и улучшением качества жизни на 13,7%.

В ходе исследования установлены данные, свидетельствующие о явном регрессе гипертрофии ЛЖ даже на фоне сравнительно непродолжительной 4-недельной комбинированной терапии кандесартаном с небивололом. Причем уменьшение толщины ЗСЛЖ, ИММЛЖ, а также улучшение диастолической функции ЛЖ (по Е/А, ВИР) и регресс дисфункции эндотелия произошли на фоне уменьшения влияния атерогенной дислипидемии (в частности, снижения триглицеридемии и уровня атерогенного ХС ЛПНП с параллельным возрастанием антиатерогенного ХС ЛПВП), а также снижения уровня базальной гипергликемии на 22,9% и постпрандиальной гликемии на 29,5%, косвенно отражающих пропорциональный регресс тканевой инсулинорезистентности.

Согласно современным представлениям, блокада AT_1 -рецепторов А II, уменьшая вазоконстрикцию,

создает предпосылки и возможность стимуляции тканевых AT_2 -рецепторов А II, сопровождающейся мощным вазодилататорным эффектом, подавлением тканевой пролиферации за счет повышения синтеза NO (оксида азота), брадикинина и простагландина E_2 [16, 17]. В нашем исследовании установлено существенное (в 2,3 раза, $p < 0,001$) увеличение ЭЗВД в ответ на максимальный поток кровотока в пробе с региональной гиперемией на фоне терапии кандесартаном с небивололом, что свидетельствует о улучшении функции эндотелия. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, в частности, с исследованиями другого АРА – эпросартана [18].

Данные о влиянии блокады AT_1 -рецепторов А II на регуляцию терминального кровообращения при коронарной и сердечной недостаточности неоднозначны [19, 20]. В литературе приводятся сведения, свидетельствующие о том, что длительная терапия АРА эпросартаном не оказывает значимого влияния на параметры периферической гемодинамики [19]. В большинстве других исследований, напротив, при лечении блокаторами AT_1 -рецепторов А II отмечается увеличение периферического кровотока у больных как АГ, так и ИБС и сердечной недостаточности [17, 18, 20].

Таким образом, комбинированная терапия кандесартаном в комбинации с суперселективным β_1 -адреноблокатором небивололом в индивидуально подобранных дозах у больных ИБС с СД 2-го типа обеспечивает адекватную антиишемическую и антигипертензивную эффективность, сопровождается положительным влиянием на физическую толерантность и качество жизни, регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением ЭЗВД и микроциркуляции. Результаты настоящего исследования показали также, что кандесартан обладает дополнительными метаболическими эффектами, проявляющимися улучшением обмена глюкозы и липидов, снижением тканевой инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности на рубеже веков. Становятся ли положения доказательной медицины доказательными для практикующих врачей? Кардиология 2000; 12: 4-11.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Успехи и неудачи разработки новых подходов к медикаментозной терапии ХСН (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть II. Кардиология 2000; 4: 67-76.
3. Muroloch D.R., McDonagh T.A. Addition of the AT_1 -receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects. Am Heart J 2001; 141: 800-807.
4. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Euro Heart J 2003; 24: 28-66.

5. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2002; 7: 36-40.
6. Гарганеева А.А., Тепляков А.Т., Чернов В.И. и др. Влияние триметазидина на клиническое течение ИБС, микроциркуляцию миокардиальную перфузию у больных стенозирующим коронарным атеросклерозом. Клиническая фармакология и терапия 2003; 12 (4): 36-38.
7. Тигай Ж.Г., Котовская Ю.В., Лобжанидзе Т.В., Кобалава Ж.Д. Влияние антагониста AT_1 -рецепторов ангиотензина II эпросартана на состояние микроциркуляторного русла и показатели углеводного обмена у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Кардиология СНГ 2006; т. 4: 17-26.
8. Мамирбаева К.М., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (2): 42-51.
9. McKelvie R., Yusuf S., Pericard D. et al. for the RESOLVD Investigators. Comparison of Candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evolution of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD pilot study) Euro Heart 1998; 19: 133 (abstr. 857).
10. Pfeffer M.F., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-overall program. Lancet 2003; 362: 759-766.
11. Yusuf S., Pfeffer M.F., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-781.
12. Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362 (6): 772-776.
13. McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362 (6): 767-771.
14. McMurray J.J.V., Young J.B., Dunlup M.E. et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting-enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-Added trial). Am Heart J 2006; 151: 985-991/
15. Seifalian A.M., Stansby G., Jackson A. et al. Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry and thermographie imaging of assessment of blood flow in human skin. Euro J Vasc Surg 1994; 8: 65-69.
16. Yoriuchi M., Akishita M., Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in cardiovascular system. Hypertension 1999; 33: 613-621.
17. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Изд-во Томского ун-та 2001. – 339 с.
18. Оганов Р.Г., Небиеридзе А.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II. Кардиология 2002; 4: 35-39.
19. Яковлева О.И., Мамонтов О.В., Яковлев А.Н. и др. Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных

гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2003; т. 9; 1: 21-26.

20. Newby D.E., Goodfield N.E., Flapan A.D. et al. Regulation of peripheral vascular tone in patients with heart failure: contribution of angiotensin II. Heart 1998; 116: 134-140.

ANTI-ISCHEMIC CARDIOPROTECTIVE EFFECTS AND INFLUENCE ON DISTURBED MICROCIRCULATION REGRESS OF THE BLOCKER AT_1 -RECEPTORS OF ANGIOTENSIN II CANDESARTAN CYLECSITIL COMBINED WITH β_1 -ADRENOBLOCKER NEBIVOLOL IN PATIENTS HAVING ISCHEMIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH THE 2-ND TYPE DIABETES MELLITUS

V.N. Goryutski, A.T. Teplyakov, A.V. Kouznetsova, M.L. Dyakova, M.Yu. Nizhegorodtsev

SUMMARY

Results of the study of anti-ischemic, cardioprotective, hemodynamic and metabolic effects as well as influence on disturbed microcirculation regress of the blocker AT_1 -receptors of angiotensin II candesartan cylecsitil combined with β_1 -adrenoblocker nebivolol in the secondary prevention of chronic heart failure in patients having ischemic heart failure associated with the 2-nd type diabetes mellitus are given in the article. The study included 20 patients aged $57,6 \pm 3,1$ years. The study results showed high anti-ischemic and anti-hypertensive efficacy of combined therapy of AT_1 -receptors A II candesartan in a dose of 8-16 mg/day combined with β_1 -adrenoblocker nebivolol in a dose of 2,5-5 mg/day during 4-week therapy course and revealed significantly increased endothelium-dependent vasodilation in response to maximum blood flow during the test with regional hyperemia which points to improved endothelial function.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus of the 2-nd type, candesartan, nebivolol, anti-ischemic effects, microcirculation.