

Литература

1. Королькова И.А. и др. // Урол. и нефрол. 1990. №5. С. 3–7.
2. Рудакова Э.А. и др. Возможности диагностики пороков развития и заболеваний мочевой системы у новорожденных. Пермь, 1990, С. 59–62.
3. Veates W.K. // Aktuelle urologe. 1998. Vol 9. P. 275–281.

УДК 611.018.74

ДИНАМИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИЛАЗАПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

А.Г. АВТАНДИЛОВ, И.Ю. ИЛЬЕВСКИЙ*

Применение цилазаприла обеспечивает высокий уровень защиты органов-мишеней АГ, что, в совокупности с высокой безопасностью препарата, позволяет рекомендовать цилазаприл в качестве препарата выбора при лечении больных с АГ и ожирением.

Ключевые слова: гипертензия, эндотелиальная функция

Сегодня сердечно-сосудистые заболевания лидируют в качестве причины смертности в развитых странах, в том числе в России. В настоящее время в кардиологических стационарах всё чаще встречаются пациенты молодого возраста, длительно страдающие АГ и перенесшие не один инфаркт миокарда. Проблема выбора антигипертензивного препарата у таких пациентов стоит особо остро. «Идеальный» антигипертензивный препарат должен эффективно снижать АД, достоверно улучшать прогноз, защищая органы-мишени, включая эндотелий, обладать минимумом побочных эффектов и приниматься один раз в день [1].

В 2007 году в Европейских рекомендациях по лечению АГ и АПФ выделены в качестве средств наиболее рационального выбора при: хронической сердечной недостаточности (ХСН), левожелудочковой дисфункции, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при диабетической нефропатии, нефропатии, не ассоциированной с сахарным диабетом, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), атеросклерозе сонных артерий, протеинурии и микроальбуминурии, фибрилляции предсердий (ФП), а также у больных с метаболическим синдромом [2]. На рис. 1 отображены современные представления о механизме действия иАПФ. Необходимо отметить, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) играет ключевую роль в кининовой системе: блокирование его активности под действием иАПФ нарушает разрушение брадикинина и увеличивает высвобождение оксида азота (NO), играющего определяющую роль в регуляции эндотелиальной функции, и вазодилатирующих простагландинов Е и I (ПГЕ, ПГI).

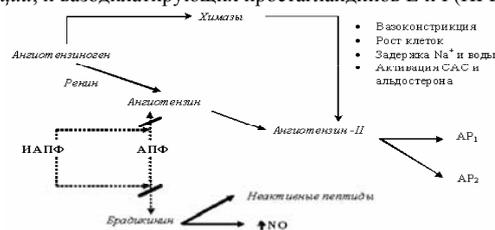


Рис. 1. Современные представления о механизме действия иАПФ.

Примечание: САС – симпато-адренальная система; AR₁ и AR₂ – рецепторы ангиотензина 1 и 2 типов

В исследованиях было показано, что иАПФ, улучшая эндотелиальную функцию, устраняют опасный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция – важное звено в развитии атеросклероза и АГ, при этом продемонстрировано ее значение для прогноза у таких больных [3,4]. Эндотелиальная дисфункция является главным звеном патогенеза метаболического синдрома. Опасность эндотелиальной дисфункции в этом случае заключается в изменении реактивности сосудов, что ведет к повышению степени инсулинорезистентности и риска атеротромбоза [5]. Доказано, что иАПФ, улучшают эндотелиальную функцию и являются препаратами первой линии при сочетании АГ и ожирения. В настоящее время при лечении АГ наиболее часто используют

препараты, обладающие максимальной способностью связывать как циркулирующую, так и тканевую фракции АПФ.

Среди таковых выделяется препарат цилазаприл, который, обладает всеми положительными качествами класса, имеет собственные особенности: длительное время полужизни позволяет принимать цилазаприл однократно в течение суток; наличие выраженной активности в отношении тканевого АПФ; возможность снижать систолическое и диастолическое АД без ортостатических реакций; отсутствие при приеме рефлекторной тахикардии; отсутствие быстрого повышения АД после внезапной отмены цилазаприла; при наличии умеренной или тяжелой почечной недостаточности, скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, при лечении цилазаприлом, как правило, не меняются, несмотря на клинически значимое снижение АД [6]. У больных с нормальной функцией почек во время лечения цилазаприлом обычно не отмечается повышение уровня калия в крови.

В 1996 году проведено исследование влияния цилазаприла на эндотелиальную функцию пациентов с АГ [7], в котором было показано, что 20-недельная монотерапия цилазаприлом у пациентов с АГ улучшает эндотелиальную функцию и достоверно снижает АД. Кроме того, в 1998 году изучалось влияние цилазаприла на больных с метаболическим синдромом [8]. Препарат показал достоверное улучшение эндотелиальной функции у больных с метаболическим синдромом, однако в это исследование было включено недостаточно больных с ожирением II степени. Также на базе НИИ кардиологии СО РАМН в Томске в 2006 году изучалось влияние препарата на функцию почек у больных с сахарным диабетом II типа, при этом цилазаприл показал себя препаратом, достоверно уменьшающим микроальбуминурию и АД [9]. Недостаточное количество данных об эффективности цилазаприла у пациентов с АГ, ассоциированной с ожирением I и II степеней, как в российской популяции, так и в мировой практике определила актуальность проведения данного исследования [10, 11].

Цель исследования – комплексная оценка клинической эффективности цилазаприла (Инхибейс®, Hoffman-La Roche, Швейцария) в лечении больных с АГ и ожирением, а также изучение влияния 12 недельного курса цилазаприла на взаимосвязь между динамикой АД и характером изменения показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы, n = 64

Пациенты	Мужчины	Пациенты	% от n
	Женщины	33	51,6
Ср. возраст, лет	31	48,4	
Анамнез АГ, годы		40,5±7,2	
Индекс массы тела, кг/м ²		5,±2,5	
Окружность талии, см		33,9±2,4	
Ожирение 1 степень		118±14	
Ожирение 2 степень		44	68,75
Сопутствующие заболевания	Атеросклероз	20	31,25
	Бронхиальная астма	6	9,34
	Обструкт. бронхит	2	3,125
	Хр. пиелонефрит (ремиссия)	3	4,68
	Псориаз	5	7,81
	1	1,56	

Методы. В соответствии с дизайном исследования была сформирована основная группа из 64 пациентов с АГ I и II стадии, с сопутствующим ожирением I и II степеней, без опыта предшествующей антигипертензивной терапии. Диагноз АГ был установлен в соответствие с критериями, опубликованными в соответствующих Рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2004 года. Длительность анамнеза АГ в группе составляла от 3 до 7 лет. Критериями включения в исследуемую группу были: верифицированный с использованием суточного мониторирования АД (СМАД) диагноз АГ, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², отсутствие предшествующего опыта антигипертензивной терапии. Критериями исключения из группы служили: инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, ФП, сахарный диабет I или II типа, атриовентрикулярная и/или синоатриальная блокада любой степени, а также блокада правой или левой ножек пучка Гиса, симптоматическая АГ, выраженные нарушения функции почек и/или печени. Всего в исследуемую группу было включено 64 пациента, из них 33 мужчины (51,6 %) и 31 женщина (48,4 %) (табл. 1). Всем пациентам в начале курсовой терапии назначался цилазаприл в дозировке 2,5–5,0 мг (в зависимости от исходного уровня АД) один раз в сутки утром. Спустя 3 недели, после очередного контроля АД и констатации

* Ростовский ГМУ

недостаточного антигипертензивного эффекта, у 21 пациента дозировка была увеличена с 2,5 мг до 5 мг. Исходно и после 12-недельного курса лечения цилазаприлом у всех определялись антропометрические параметры (рост, вес, объем талии), производилась оценка клинического и биохимического анализов крови.

ЭЗВД оценивалась с помощью пробы с реактивной гиперемией (компрессионная манжеточная проба, известная как проба Савчук Б.Д. и Овчаренко К.А.) при помощи ультразвукового аппарата высокого разрешения LOGIO-400PRO, оснащенного УЗ-датчиком 11 МГц. Проба проводилась по стандартному протоколу утром, натощак, после 10–15-минутного отдыха в горизонтальном положении. Кроме того, у всех пациентов до и после 12 недельного курса лечения цилазаприлом проводилось СМАД прибором АВРМ 02 также по стандартному протоколу.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне терапии цилазаприлом у больных АГ, ассоциированной с ожирением

Показатель	До лечения	После лечения	Δ	P
СССАД 24 ч, мм рт.ст.	159,6±5,4	138,1±6,2	21,5	<0,01
ССДАД 24 ч, мм рт.ст.	95,8±3,4	83,7±3,2	8,5	<0,05
САД 24 ч > 135, %	52,3±14,9	29,4±14,5	22,9	<0,001
ДАД 24 ч > 85, %	42,1±13,9	23,8±12,3	18,3	<0,001
САД макс, мм рт.ст.	178,2±12,2	164,7±11,5	13,5	<0,05
ДАД макс, мм рт.ст.	124,7±10,0	103,4±9,0	21,3	<0,05
ССПАД, мм рт.ст.	64±3,5	54±4,1	10	<0,05
ЧСС - 24 ч	73,0±7,3	73,2±11,3	-0,2	>0,3
ССАД - день, мм рт.ст.	164,4±13,4	143,7±12,2	20,7	<0,05
САД - день, мм рт.ст.	97,3±7,8	86,4±6,1	10,9	<0,05
САД - день > 140, %	59,1±15,7	33,6±12,0	25,5	<0,001
ДАД - день > 90, %	45,2±14,2	24,5±9,4	20,7	<0,001
СНСАД, %	14,3±6,8	7±3,2	7,3	<0,05

Таблица 3

Динамика суточного профиля изменения АД под влиянием терапии цилазаприлом

Группы		СНСАД, %	До лечения	% от n	После лечения	% от n	P
Нормальная СНСАД	Dippers	10-22	26	40,6	51	79,7	<0,001
Недостаточная СНСАД	Non-dippers	< 10	27	42,2	8	12,5	<0,001
Избыточная СНСАД	Over-dippers	> 22	5	7,8	4	6,3	>0,1
Устойчивое повышение	Night-peakers	< 0	6	9,4	1	1,5	<0,001

Примечание. СНСАД – степень ночного снижения АД, p – уровень статистической значимости для различий до и после лечения.

Результаты. Все 64 пациента полностью закончили 12 недельное исследование и были включены в анализ. Динамика показателей СМАД при лечении цилазаприлом у пациентов с АГ представлена в табл. 2 (основные показатели) и 3 (характеристика степени ночного снижения АД), а также на рис.

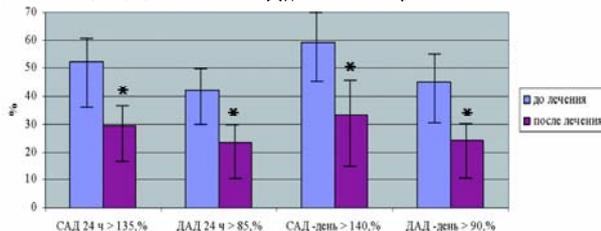


Рис. 2. Динамика суточных показателей АД на фоне 12 недельной терапии цилазаприлом. * – статистически значимые различия, p<0,05

Цилазаприл продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность. По данным СМАД через 12 недель терапии цилазаприлом достоверно снизились следующие показатели АД: среднесуточное систолическое АД (СССАД 24 ч) с 159,6±5,4 мм рт. ст. до 138,1±6,2 мм рт. ст.; среднесуточное диастолическое АД (ССДАД 24 ч) с 95,8±3,4 мм рт. ст. до 83,7±3,2 мм рт. ст.; максимальное систолическое АД (САД макс) с 178,2±12,2 мм рт. ст. до 164,7±11,5 мм рт. ст.; максимальное диастолическое АД (ДАД макс) с 124,7±10,0 мм рт. ст. до 103,4±9,0 мм рт. ст.; среднесуточное пульсовое АД (ССПАД) с 64±3,5 до 54±4 мм рт. ст.; среднее систолическое АД за день (ССАД – день) с 164,4±13,4 до 143,7±12,2 мм рт. ст.; среднее диастолическое АД за день (СДАД – день) с 97,3±7,8 мм рт. ст. до 86,4±6,1 мм рт. ст., для всех различий p<0,05. Кроме того, на фоне лечения цилазаприлом достоверно уменьшились такие параметры АД, как САД 24 ч > 135, % – 52,3±14,9 мм рт. ст. vs. 29,4±14,5 мм рт. ст., p<0,001; ДАД 24 ч > 85% - 42,1±13,9 мм рт. ст. vs. 23,8±12,3 мм рт. ст., p<0,001; САД

- день > 140, % – 59,1±15,7 мм рт. ст. vs. 33,6±12,0 мм рт. ст., p<0,001; ДАД – день > 90, % – 45,2±14,2 мм рт. ст. vs. 24,5±9,4 мм рт. ст., p<0,001 (рис. 2). Эффективность цилазаприла в отношении нормализации суточного профиля АД показана в табл. 3.

Лечение цилазаприлом достоверно ассоциировалось с нормализацией суточного профиля АД, при этом увеличилось количество пациентов – «дипперов» с 26% до 51%, уменьшилось количество «нон-дипперов» с 42,2% до 12,5% и «найт-пикеров» с 9,4% до 1,5%. Число пациентов «овер-дипперов» достоверно не изменилось. Под влиянием 12-недельной терапии цилазаприлом произошла нормализация суточного профиля у большинства (79,7%) пациентов. Под влиянием 12-недельной терапии цилазаприлом у пациентов с АГ и ожирением имела место следующая динамика показателей эндотелиальной функции (табл. 4).

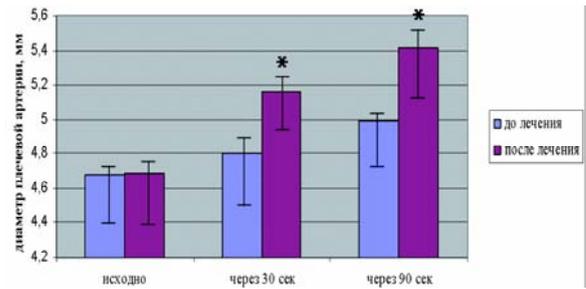


Рис. 3. Динамика изменения диаметра плечевой артерии на фоне лечения цилазаприлом. * – статистически значимые различия, p<0,05

Лечение цилазаприлом лиц с АГ и ожирением в течение 12 недель вело к статистически достоверному улучшению эндотелиальной функции. В пробе с реактивной гиперемией показано достоверное увеличение диаметра плечевой артерии после окклюзии на 30 секунде: 4,80±0,19 мм vs. 5,16±0,15 мм, p<0,001; на 90 секунде 4,99±0,14 мм vs. 5,41±0,2 мм, p<0,001 (рис.3).

В результате более значительного увеличения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, достоверно повысился показатель ЭЗВД: с 6,6±3,1% до 14,9±3,2%, p<0,001. Достоверно в пробе с реактивной гиперемией повысилась максимальная скорость кровотока в плечевой артерии после окклюзии: на 30 секунде 113,7±15,5 см/сек vs. 134,78±10,1 см/сек p<0,05; на 90 секунде 123,78±9,1 см/сек vs. 141,13±9,7 см/сек, p<0,001, рис. 4.

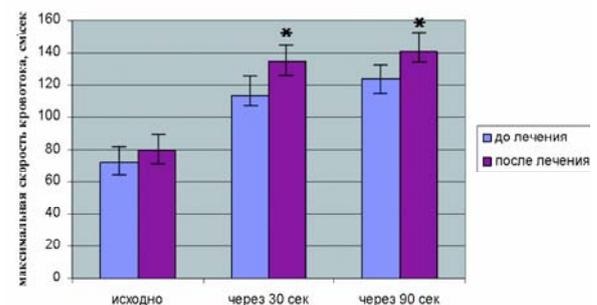


Рис. 4. Динамика изменения максимальной скорости кровотока в плечевой артерии на фоне лечения цилазаприлом. Знаком * отмечены статистически значимые различия, p < 0,05

Также в динамике при проведении пробы с реактивной гиперемией показано уменьшение толщины комплекса «интима-медиа»: исходно 0,38±0,03 мм vs. 0,35±0,03 мм, p>0,1, на 30 секунде 0,36±0,02 мм vs. 0,31±0,03 мм, p<0,05, на 90 секунде 0,34±0,03 мм vs. 0,28±0,03 мм, p<0,05. В отношении показателей минимальной скорости кровотока в плечевой артерии, а также индекса резистентности, наблюдалась тенденция к достижению уровня статистической достоверности, которая не достигла порогового значения p, в связи с относительно малым объемом выборки и длительностью курса лечения.

Эффективность и безопасность применения цилазаприла. За время исследования у 3 (4,8%) пациентов наблюдались эпизоды головокружения при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное, у 2 (3,2%) пациентов отмечались эпизоды сухого кашля незначительной интенсивности. Эти явле-

ния были преходящими и не требовали отмены препарата. Контрольные общие и биохимические анализы крови не выявили изменений в функции печени, почек, системы кроветворения, а также в плазменных концентрациях калия и натрия. Таким образом, цилазаприл продемонстрировал не только высокую эффективность, но и минимальный уровень частоты возникновения побочных эффектов, что вместе с возможностью приема препарата всего один раз в сутки, создает предпосылки для улучшения аспектов приверженности к лечению. Клинически, способность иАПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза была впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction). В ходе рандомизированного клинического исследования TREND в течение 6-ти месяцев у 129 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) изучали способность квинаприла восстанавливать нарушенную функцию коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при проведении коронарографии. После анализа результатов было показано уменьшение на 10–20% степени выраженности вазоконстрикторных реакций, что свидетельствовало о значительном улучшении эндотелиальной функции [12].

В исследовании QUO VADIS 148 больных ИБС за несколько дней до операции аортокоронарного шунтирования были рандомизированы в подгруппы активного лечения квинаприлом (40 мг в сутки) или плацебо. Через 1 год после операции, на фоне продолжающейся терапии, несмотря на равный прирост переносимости к нагрузкам, в подгруппе квинаприла наметилась тенденция к уменьшению числа ишемических эпизодов (по данным 48-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру), было отмечено достоверное снижение риска развития клинических проявлений ишемии, острого или транзиторного нарушения мозгового кровообращения). Частота ишемических эпизодов в группе квинаприла составляла 4% против 18% в группе плацебо ($p < 0,03$). Таким образом, было показано, что высокая эффективность, которую иАПФ демонстрируют в лечении ишемической болезни сердца и АГ, связана с улучшением функции эндотелия [13].

В проведенном исследовании впервые была изучена эффективность ингибитора АПФ цилазаприла у российских пациентов с сочетанием АГ и ожирения. На фоне 12-недельной терапии цилазаприлом в дозе 2,5–5 мг однократно в сутки показано достоверное снижение АД по данным СМАД. Что говорит о высокой эффективности цилазаприла как антигипертензивного средства. Цилазаприл показал высокую безопасность. В исследуемой группе побочные эффекты, такие как кашель и гипотония, наблюдались только у 8% пациентов. Побочные эффекты были преходящими и не требовали отмены препарата. Кроме того, под влиянием 12 недельной терапии улучшилась эндотелиальная функция. Основной показатель эндотелиальной функции ЭЗВД достоверно повысился на 8,3%, достигнув диапазона нормальных значений ($N > 10\%$). Положительное влияние на функцию эндотелия устраняет фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это благоприятно сказывается на прогнозе, улучшает качество жизни пациентов, страдающих АГ и ожирением.

Заключение. Впервые была продемонстрирована эффективность цилазаприла в российской популяции у пациентов, страдающих АГ и ожирением. На фоне терапии цилазаприлом в течение 12 недель в дозе 2,5–5 мг однократно в сутки достигнуты целевые уровни АД. Показано значимое улучшение эндотелиальной функции в исследуемой группе. Высокая эффективность в сочетании с безопасностью и удобством применения позволяет рекомендовать цилазаприл в качестве препарата первого выбора у пациентов с АГ и ожирением.

Литература

1. Драккина О.М., Ашихмин Я.И. // Рос. мед. вестн. 2007. №4. С. 3–10.
2. Mancini G., De Backer G., Dominiczak A. // European Heart Journal. 2007. Vol.28, № 12. P. 1462–1536.
3. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. // Circulation. 2000. Vol.101, № 16. P. 1899–1906.
4. Арзунова М.О., Автандилов А.Г. // XIV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2007. С. 48.
5. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. // Consilium medicum. 2004. Т.6, № 9. С. 10–14.
6. Scaglione R., Ganguzza A., Corrao S. et al. // Blood. Press. 1995. Vol.4, № 6. P. 363–368.

7. Kiowski W., Linder L., Nuesch R. // Hypertension. 1996. Vol.27. P. 371–376.
8. Nalbantgil I., Onder R., Altintig A., et al. // Cardiology. 1998. Vol.89, № 2. P. 130–133.
9. Врублевский А.В., Ефимова Е.В., Карнов Р.С. // РМЖ. 2003. Т.11, № 19. С. 1068–1072.
10. Ильевский И.Ю., Автандилов А.Г. // I нац. съезд тер. М., 2007. С. 85.
11. Ильевский И.Ю., Автандилов А.Г. // II нац. съезд тер. М., 2007. С. 85.
12. Mancini G., Henry G., Mancaya C. et al. // Circulation. 1996. Vol.94, № 3. P. 258–265.
13. Oosterga M., Voors A.A., Pinto Y.M. et al. // Am. Cardiol. 2001. Vol.87, № 5. P. 542–546.

DYNAMICS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND ANTIHYPERTENSIVE EFFICIENCY OF CILAZAPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

A. G. AVTANDILOV, I.YU. ILIYAVSKY

Summary

Cilazapril administration provides high level of protection of target organs that, in linkage with high safety of this drug, allows recommending Cilazapril as a choice drug for treatment of arterial hypertension on the background of obesity.

Key words: angiotensin-converting enzyme

УДК 616.831-005.1-615.22-053.86/.89

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В УСТАНОВЛЕНИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРЕДИКТОРОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.И.ШЕВЕЛЁВ, С.Г.КАНОРСКИЙ*

Ключевые слова: чреспищеводная эхокардиография, тромбоз эмболизм, атеросклероз аорты, тромбоз левого предсердия

В последнее время важную роль в исследовании предвестников тромбоземболических осложнений у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы играют неинвазивные методы инструментальной диагностики [1–4]. Чреспищеводная эхокардиография занимает одно из первых мест в их ряду, являясь «золотым стандартом» в установлении факторов риска и потенциальных причин развития эмболических осложнений [5]. Развитие новых технологий, в особенности чреспищеводного ультразвукового сканирования сердца, триплексного сканирования магистральных сосудов, обеспечило возможность визуализации АСБ в грудном отделе аорты и сонных артериях с высоким качеством изображения, детально оценивая состояние сосудистой стенки [6]. Возможности чреспищеводной эхокардиографии определять атеросклеротические изменения аорты открыли новый этап в изучении этой патологии. Ангиография никогда не позволяла с точностью обнаруживать атеросклероз аорты, он гораздо лучше оценивается при чреспищеводном ультразвуковом исследовании. Изучение стенки аорты стало одной из основных частей чреспищеводного исследования у пациентов с возможными источниками эмболии. По сравнению с компьютерной томографией и магниторезонансной томографией транспищеводная эхокардиография имеет преимущества, так как позволяет получать изображение в реальном режиме времени, определяя морфологическое строение бляшек, наличие или отсутствие изъязвлений, подвижность фрагментов АСБ с током крови [7,8]. К недостаткам этого метода относится его полуинвазивный характер и наличие «слепой» зоны в верхней части восходящей аорты, которая не видна из-за прикрытия ее бронхом.

В 1964 г. Н.В. Soloway и S.M. Aronson [9] в результате проведенных ими патологоанатомических исследований предположили, что аорта может быть местом атеросклеротических поражений, способных давать эмболизацию сосудов мозга. P. Amarengo и соавт. [10] пришли к такому же выводу, располагая материалами большой серии аутопсий. При жизни транспищеводная эхокардиография может обнаружить источник эмболии в аорте у этих пациентов чаще, чем в контроле или у пациентов с уже выявленным атероматозным поражением в церебральном

* 350012, г.Краснодар, ул.Красных Партизан 6/2, краевой КДЦ, отделение ультразвуковой диагностики. Тел.: (861)222-01-58