

## Эндотелий как мишень терапевтического воздействия антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа

А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Л.В. Смагина

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

## Endothelium as a therapeutic target in antihypertensive treatment of type 2 diabetes mellitus patients

A.S. Ametov, T.Yu. Demidova, L.V. Smagina

Russian Medical Academy of Continuous Medical Education. Moscow, Russia

**Цель.** Оценить влияние 16-недельной антигипертензивной терапии фиксированной, низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел®) на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и артериальной гипертензией (АГ).  
**Материалы и методы.** Обследованы 25 пациентов, средний возраст  $51,36 \pm 6,11$  года, длительность СД 2 типа  $4,76 \pm 2,8$  года, АГ –  $6,28 \pm 2,8$  года,  $HbA_{1c}$  –  $7,86 \pm 1,73\%$ . Для оценки функционального состояния эндотелия исходно и в динамике, использован неинвазивный метод определения ЭЗВД плечевой артерии с применением ультразвука высокого разрешения.

**Результаты.** Через 16 недель терапии Нолипрелом® ЭЗВД достоверно возросла с  $4,88 \pm 3,50\%$  до  $9,41 \pm 4,79\%$  ( $p < 0,001$ ). К концу лечения достигнута нормализация ЭЗВД у 57,14%, улучшение – у 23,8% пациентов. На фоне терапии Нолипрелом® сохранялся стабильный контроль гликемии, не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр крови.

**Заключение.** У больных СД 2 типа в сочетании с АГ Нолипрел® способствует улучшению функционального состояния эндотелия, о чем свидетельствует значительный прирост ЭЗВД через 16 недель лечения. Метаболическая нейтральность позволяет использовать препарат у больных АГ в сочетании с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** Сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, комбинированная низкодозовая терапия, Нолипрел®.

**Aim.** To assess influence of 16-week antihypertensive therapy with fixed low-dose combination of perindopril and indapamid (Noliprel®) on endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of brachial artery in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** The study included 25 patients (mean age  $51.36 \pm 6.11$  years), with mean stage of type 2 DM of  $4.76 \pm 2.8$  years, of AH –  $6.28 \pm 2.8$  years, and mean  $HbA_{1c}$  level of  $7.86 \pm 1.73\%$ . For initial and dynamic evaluation of endothelial function, non-invasive high-definition ultrasound method, assessing flow-mediated EDVD of brachial artery, was used.

**Results.** After 16 weeks of Noliprel® therapy, EDVD significantly increased, from  $4.88 \pm 3.50\%$  to  $9.41 \pm 4.79\%$  ( $p < 0.001$ ). At the end of the treatment, EDVD was normal in 57.14% participants, and improved – in another 23.8%. During Noliprel® therapy, no negative effects on glycemia control or blood lipid profile were observed.

**Conclusion.** In patients with type 2 DM and AH, Noliprel® improved endothelial function, according to significant increase in brachial artery diameter during reactive hyperemia test after 16 weeks of treatment. Due to its metabolic neutrality, the agent can be used in AH patients with metabolic disturbances.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, arterial hypertension, combined low-dose therapy, Noliprel®.

В патогенезе и клинике артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, сахарного диабета (СД) и их осложнений одним из важных аспектов является нарушение структуры и функции эндотелия.

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки.

Одна из основных задач эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном нагрузкам кровоснабжении. Ведущими эндотелиальными модуляторами являются оксид азота (NO) и его дериваты – эндотелиальные факторы релаксации (ЭФР), а также простаглицлин и эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации. Влияние ЭФР – NO не ограничивается дилатацией локального участка. В просвете сосуда этот комплекс оказывает ряд важных системных эффектов, направленных на вазопротекцию и предупреждение тромбообразования: подавляет агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии, оказывает антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки (ГМК), препятствуя тем самым ремоделированию сосудов.

Таким образом, эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [1]. При различных заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов; это состояние определяется как эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Ведущими проявлениями ЭД являются нарушение эндотелий-зависимой релаксации сосудов и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки. Развитие этих нарушений во многом связано со снижением биологической активности основного вазодилататора, выделяемого клетками эндотелия – NO.

Не взирая на многообразие механизмов развития, ключевая роль в патогенезе ЭД, по

мнению большинства исследователей, принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу [2]. У больных СД развитие ЭД инициирует синдром хронической гипергликемии. Гипергликемия активизирует процессы свободнорадикального окисления и формирования гликозилированных протеинов – конечных продуктов гликозилирования белков.

Модифицированные в результате гликозилирования липопротеины (ЛП) теряют сродство к апопротеинам (апо) В, Е-рецепторами, в результате скорость их элиминации снижается и, как следствие, развивается гиперхолестеринемия (ГХС), гиперлипопротеидемия (ГЛП). Характерно, что гликозилирование ЛП высокой плотности (ЛВП) ведет к ускорению их катаболизма с развитием гипо- $\alpha$ -холестеринемии (гипо- $\alpha$ -ХС).

Гликозилирование способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление ЛП низкой плотности (ЛПН). При пассаже через эндотелий ЛНП подвергаются окислению, и в интиму проникают в основном наиболее атерогенные перекисно-модифицированные ЛНП, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на структурные элементы эндотелия и интимы. Они обладают прямым цитотоксическим действием, вызывая повреждение эндотелия, стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активизируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетая продукцию фактора релаксации эндотелия – NO и вызывая усиление продукции эндотелина – потенциального вазоконстриктора. Кумулируя в субэндотелиальном пространстве они приобретают свойства макрофагов. Макрофаги секретируют биологически активные соединения, включая хемотоксины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди в интиму ГМК и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани.

Известно, что гемодинамическая перегрузка проводящих артерий (высоким напряжением сдвига), гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпато-адреналовой (САС) и ряда других нейрогуморальных систем, способствуют нарушению образования и/или блокаде действия систем брадикинина и ЭФР – NO, что манифестируется извращением дилатирую-

шей реакции эндотелия на обычные стимулы.

Увеличение синтеза ангиотензина II (АII) на поверхности эндотелиальных клеток снижает экспрессию NO-синтетазы и усиливает пролиферацию ГМК, способствует росту адгезивности и проницаемости сосуда. Повышение активности РААС сопровождается активацией никотинамидадениндинуклеотид (NADH)- и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH)-оксидазной активности и, как следствие, увеличением супероксид-анионов, инактивирующих NO.

Результатами этих процессов служат дефицит NO и нарушение вазодилаторных реакций, которые возможно, являются звеньями патогенеза микро- и макроангиопатий при СД [3].

Очевидна необходимость поиска препаратов, которые будут способствовать снижению инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии (ГИ), обладать возможностью восстановления нарушенной функции эндотелия. Патогенетически обоснованным представляется применение в качестве антигипертензивных препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), способных предотвратить распад брадикинина – мощного стимулятора NO и блокировать продукцию супероксид-анионов, тем самым предотвращая инактивацию NO.

Цель исследования – оценить влияние 16-недельной антигипертензивной терапии фиксированной, низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел®, Лаборатории Сервье, Франция) на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) у больных СД 2 типа и АГ.

## Материалы и методы

Проведены динамическое наблюдение и лечение 25 больных мягкой и умеренной АГ по классификации ВОЗ [4], характеризующейся стойким повышением артериального давления (АД), требующей постоянной антигипертензивной терапии и ассоциированной с СД 2 типа. Среди пациентов 5 мужчин и 20 женщин в возрасте от 40 до 64 лет (средний возраст  $51,36 \pm 6,11$ ) с длительностью СД 2 типа от 2 до 13 лет (в среднем  $4,76 \pm 2,8$ ) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем  $6,28 \pm 2,8$ ). Исходно среднее по группе систолическое АД клиническое (САД кл.) составило  $158,8 \pm 8,2$  мм рт.ст., диастолическое АД клиническое (ДАД кл.) –  $96,2 \pm 4,47$  мм рт.ст.

Критериями исключения из исследования являлись: симптоматическая АГ; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), перенесенные в течение последних 6 месяцев; стенокардия напряжения III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты принимали пероральные сахароснижа-

ющие препараты из группы сульфониламидов или комбинации сульфониламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) составил  $7,86 \pm 1,73\%$ , гликемии натощак –  $6,9 \pm 1,56$  ммоль/л, общего холестерина (ОХС) –  $7,01 \pm 1,86$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ) –  $2,09 \pm 1,09$  ммоль/л. У всех пациентов индекс массы тела (ИМТ) превышал нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил  $33,72 \pm 4,71$  кг/м<sup>2</sup>.

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром, в положении сидя, после 5-минутного отдыха, спустя 24-26 часов после приема препарата. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось с помощью системы СМ «ДОН» МД-01 (ЗАО Медиком, г.Москва). Монитор устанавливали между 9 и 10 часами, регистрацию АД производили с интервалом 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна определяли индивидуально. Длительность СМ составляла 24-26 часов. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 ч (САД<sub>24</sub>, ДАД<sub>24</sub>), день (САД<sub>д</sub>, ДАД<sub>д</sub>) и ночь (САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub>); «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) – процент величин АД > пороговых значений: 140/90 мм рт.ст. для дня и 140/80 мм рт.ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) – стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанной по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенной к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД=10-20%. При СНС САД <10% пациенты классифицировались как «non-dippers» (имеющие недостаточную СНС САД), при СНС САД <0% – как «night-peakers» (устойчивое повышение АД в ночные часы) и СНС САД >20% – «over-dippers» (имеющие чрезмерную СНС САД) [5].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт.ст. от исходного, а целевым уровнем ДАД <85 мм рт.ст. [6]; по данным СМАД – снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт.ст. и более от исходного. В качестве целевого АД принимали уровень 140/90 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов [5].

Для оценки функционального состояния эндотелия, использован неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД с применением ультразвука высокого разрешения, разработанный Celermajer DS, et al. 1992 [7,8]. Метод основан на измерении влияния эндотелий-зависимого стимула на диаметр сосуда – ПА, и/или кровотока по нему. Стимулом, вызывающим ЭЗВД периферических артерий, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Диаметр сосуда и скорость кровотока измеряли через 30-90 секунд после декомпрессии.

Изменение диаметра ПА (ДПА) оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы “Aspen” (Acuson, USA). ЭЗВД ПА рассчитывали как относительное изменение ДПА в течение пробы с реактивной гиперемией, выраженное в %. Положительной считали реакцию ПА, при которой увеличение ДПА было близким к 10% от исходного уровня [7,8].

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли натощак (ИРИ<sub>т</sub>) и постпрандиально (ИРИ<sub>п</sub>) в сыроворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с набором реактивов “Рио-ИНС-ПГ-125-1” (Беларусь).

Содержание ОХС, ТГ,  $\alpha$ -ХС определялось в сыроворотке крови, взятой после 12-часового голодания, на анализаторе Metrolab 2300 (France), ЛП очень низкой плот-

ности (ЛОНП) и ЛНП – расчетным методом по Friedwald WT, et al. 1972 [9].

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА рассчитывали в нмоль на мг белка (метод Лоури).

**Дизайн исследования.** Исследование определяли как открытое, последовательное, с титрованием дозы. Продолжительность исследования составила 16 недель активного лечения. До включения в исследование все пациенты прошли курс обучения в школе для больных СД, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок (ФН), навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных осложнениях СД. Терапия СД оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты не принимали антигипертензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали Нолипрел® (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) однократно в сутки, в ранние утренние часы, натощак. При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась в два раза – Нолипрел®-форте (4 мг периндоприла и 1,5 мг индапамида) с сохранением прежней кратности приема.

При статистической обработке результатов использовалась программа Microsoft Excel 7.0; результаты представлены в виде  $M \pm STD$ , где M – выборочное среднее, STD – выборочное стандартное отклонение. Достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исследование завершили 24 пациента. Отмечен один случай побочной реакции в виде сухого кашля, что потребовало отмены препарата.

В 5 случаях (20,83%) для достижения целевого значения АД потребовалось увеличение дозы препарата в два раза.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД: САД кл.  $135,6 \pm 2,5$  (ΔСАД кл. =  $-23,2$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), ДАД кл.  $83,5 \pm 1,7$  (ΔДАД кл. =  $-12,7$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ) (рисунок 1). На основании динамики показателей суточного профиля АД при СМАД установлено стабильное, равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 недель терапии достигнуто достоверное снижение САД и ДАД в дневные, ночные часы и в целом за сутки. Снижение среднесуточных значений САД и ДАД составило ΔСАД<sub>24</sub> =  $-15,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ); ΔДАД<sub>24</sub> =  $-6,13$  мм рт.ст. ( $p < 0,02$ ). Отмечено достоверное снижение дневного САД (ΔСАД<sub>д</sub> =  $-14,58$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ) и ночного (ΔСАД<sub>н</sub> =  $-7,96$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ); а так же дневного (ΔДАД<sub>д</sub> =  $-4,8$  мм рт.ст.;  $p < 0,02$ ) и ночного ДАД (ΔДАД<sub>н</sub> =  $-3,98$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Через 4 недели терапии Нолипрелом® более чем в половине случаев достигнуто целевое АД (52%), хороший антигипертензивный ответ – снижение ДАД на 5 мм рт.ст. и /или САД – на 10 мм рт.ст., отмечен в 60%. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 88%, а хорошей антигипертензивной реакции 100% (рисунок 2). Статистически значимое изменение ЧСС отсутствовало.

На фоне терапии Нолипрелом® произошла достоверная нормализация ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, ИВ САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшился на 59,84% ( $p < 0,001$ ) и 44,82% ( $p < 0,02$ ) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации ВАР САД и ДАД. В ходе наблюде-

Таблица 1

Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии Нолипрелом®

	Результаты	
	до лечения (n=25)	после (n=24)
САД 24, мм рт.ст.	$138,0 \pm 7,38$	$123,0 \pm 6,74^{***}$
ДАД 24, мм рт.ст.	$84,92 \pm 5,85$	$78,79 \pm 7,63^{**}$
ИВ САД, %	$41,36 \pm 20,31$	$16,61 \pm 12,15^{***}$
ИВ ДАД, %	$32,93 \pm 22,34$	$18,17 \pm 20,10^{**}$
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	$140,08 \pm 7,69$	$125,50 \pm 6,22^{***}$
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	$86,76 \pm 6,92$	$80,96 \pm 6,99^{**}$
ИВ САД <sub>д</sub> , %	$37,8 \pm 22,41$	$12,04 \pm 10,08^{***}$
ИВ ДАД <sub>д</sub> , %	$34,36 \pm 22,59$	$17,99 \pm 20,16^{**}$
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	$25,24 \pm 8,72$	$115,04 \pm 7,51^{***}$
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	$74,48 \pm 8,21$	$70,50 \pm 6,74^*$
ИВ САД <sub>н</sub> , %	$53,83 \pm 24,03$	$31,19 \pm 22,28^{***}$
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	$30,54 \pm 24,05$	$18,40 \pm 19,92^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,02$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

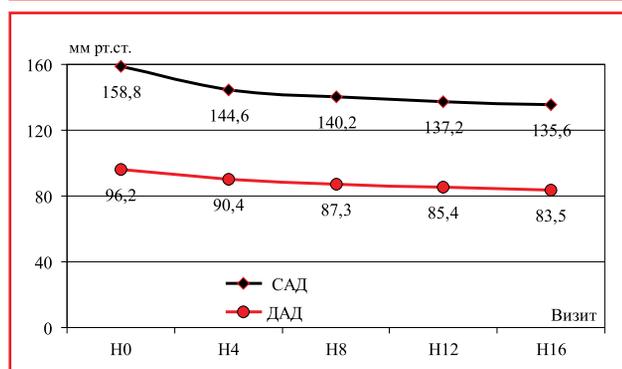


Рис. 1 Динамика клинического АД при приеме Нолипрела®.

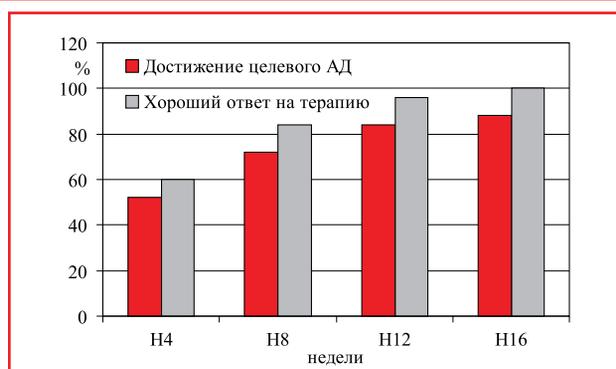


Рис. 2 Динамика достижения целевого АД и хорошей антигипертензивной реакции на терапию Нолипрелом®.

ния в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией у 100% и 95,84% пациентов, соответственно, имевших исходно повышенную ВАР. У больных с исходно нормальным значением ВАР, она существенно не изменилась.

На фоне 16 недельной терапии отмечено увеличение СНС САД с  $7,61 \pm 5,21$  до  $11,52 \pm 3,51$  мм рт.ст. ( $\Delta$ СНС САД=  $3,91$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ) и СНС ДАД с  $12,74 \pm 8,45$  до  $13,44 \pm 7,53$  мм рт.ст. ( $\Delta$ СНС ДАД=  $0,62$  мм рт.ст.;  $p > 0,05$ ) (таблица 2). На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным СР сохранился достаточный уровень АД в ночное время, у пациентов с исходно низким СР (non-dippers); снижение АД в ночные часы стало более выраженным – число «dippers» увеличилось с 28% до 66,6%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД обеспечивает больным АГ дополнительную органопroteкцию.

Исходный ДПА перед проведением пробы с реактивной гиперемией составил  $0,41 \pm 0,04$  мм. Исходная скорость кровотока по ПА равна  $0,75 \pm 0,02$  м/с. При исследовании ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией 84% пациента, включенных в исследование, исходно характеризовались недостаточной и даже парадоксальной реакцией эндотелия. Среднее значение ЭЗВД

ПА исходно составило  $4,88 \pm 3,50\%$ , что в 2 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значения ЭЗВД находились в пределах диапазона от  $-2,22\%$  до  $+10,8\%$ . У 8% не наблюдался прирост ДПА в ответ на реактивную гиперемию, т.е. ЭЗВД имела нулевое значение, отмечен один случай парадоксальной реакции эндотелия – вазоконстрикция.

При корреляционном анализе обнаружена отрицательная корреляционная зависимость исходной ЭЗВД от исходного ДПА ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Не было выявлено зависимости исходной ЭЗВД от длительности СД и АГ, уровней HbA<sub>1c</sub>, САД и ДАД, ИРИ, ОХС, ЛНП, ТГ, МДА.

ДПА перед проведением пробы с реактивной гиперемией в динамике составил  $0,40 \pm 0,04$  мм, исходная скорость кровотока по ПА –  $0,73 \pm 0,05$  м/с. Через 16 недель антигипертензивной терапии ЭЗВД ПА достоверно возросла с  $4,88 \pm 3,50\%$  до  $9,41 \pm 4,79\%$  ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3), что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии Нолипрелом®. Значения ЭЗВД находились в диапазоне от 2,04% до 17,07%. Наблюдали нормализацию ЭЗВД по данным пробы с реактивной гиперемией у 57,14% па-

Таблица 2

Динамика показателей СР и ВАР АД на фоне терапии Нолипрелом®

Показатель	Результаты	
	до лечения (n=25)	после (n=24)
СНС САД, %	$7,61 \pm 5,21$	$11,52 \pm 3,51^{**}$
СНС ДАД, %	$12,74 \pm 8,45$	$13,44 \pm 7,53^*$
ВАР САДд, мм рт.ст.	$14,23 \pm 3,14$	$12,05 \pm 3,02^{**}$
ВАР ДАДд, мм рт.ст.	$10,84 \pm 3,15$	$9,18 \pm 2,17^*$
ВАР САДн, мм рт.ст.	$12,85 \pm 3,97$	$10,59 \pm 1,98^{**}$
ВАР ДАДн, мм рт.ст.	$10,19 \pm 1,75$	$9,15 \pm 1,54^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,02$ , \*\*\* -  $p < 0,01$ .

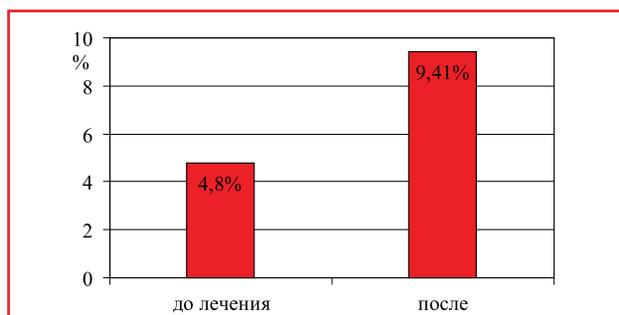


Рис. 3 Динамика ЭЗВД на фоне терапии Нолипрелом®.

пациентов с исходно нарушенной ЭЗВД, у 23,8% отмечено улучшение. Случаи вазоконстрикции ПА в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией в динамике отсутствовали.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость увеличения ЭЗВД от уровня ИРИТ через 16 недель терапии ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Отсутствовала корреляционная зависимость увеличения ЭЗВД от изменения содержания ОХС, ТГ,  $\text{HbA}_{1c}$ , МДА.

Имело место достоверное снижение конечного продукта перекисного окисления липидов – МДА с  $0,96 \pm 0,21$  до  $0,64 \pm 0,14$  нмоль/мг белка ( $p < 0,001$ ), на фоне терапии, что наряду с улучшением показателей липидного обмена расценивалось, как уменьшение риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Снижение уровня ИРИТ составило 23,48% с  $26,87 \pm 7,56$  до  $20,56 \pm 9,25$  мкед/мл, ( $\Delta\text{ИРИТ} = -6,31$ ;  $p < 0,02$ ). Снижение содержания ИРИп составило 20,40%, с  $55,72 \pm 21,13$  исходно до  $44,35 \pm 14,66$  мкед/мл к концу терапии ( $\Delta\text{ИРИп} = -11,37$ ;  $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о снижении ИР на уровне периферических тканей и печени на фоне 16-недельной терапии Нолипрелом®.

В течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии зафиксировано не было. ИМТ на фоне терапии существенно не изменялся –  $\Delta\text{ИМТ} = -0,59$  ( $p > 0,05$ ). Уменьшился уровень гликозилированного гемоглобина –  $\Delta\text{HbA}_{1c} = -0,65$  ( $p > 0,05$ ), гликемии натощак ( $\Delta = -0,2$ ;  $p > 0,05$ ). В целом на фоне 4-месячной антигипертензивной терапии наблюдали изменение качественного состава липидов крови: понизился уровень ОХС ( $\Delta = -0,46$  ммоль/л) и ТГ ( $\Delta = -0,14$  ммоль/л), уменьшились атерогенные фракции ЛП –  $\Delta\text{ЛОНП} = -0,13$  ммоль/л,  $\Delta\text{ЛНП} = -0,73$  ммоль/л, однако вышеуказанные изменения не достигли значе-

ния достоверности (рисунок 4).

Отмечена хорошая переносимость препарата. В одном случае (4%) наблюдали возникновение кашля на второй неделе терапии, что согласуется с данными литературы о распространенности этого побочного эффекта при назначении иАПФ. Следует отметить, что все пациенты в ходе исследования продемонстрировали высокую приверженность к проводимой терапии.

## Обсуждение

Нарушение продукции вазодилатирующих факторов в эндотелии, провоцируемое ФР: АГ, нарушением углеводного и липидного обменов, реализуется в повышении реактивности микрососудов, что выражается усилением реакции на сосудосуживающие агенты.

Кровообращение предплечья человека является адекватной моделью для исследования функционального состояния емкостных и резистентных сосудов *in vivo*. Повышенный кровоток приводит к возникновению «напряжения сдвига» на эндотелий, который вызывает деформацию эндотелиальных клеток, связанную с этим сдвигом. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению ЭФР [10]. Таким образом, метод механической стимуляции эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после артериальной окклюзии дает представление о состоянии ЭЗВД.

ЭД – маркер повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и важное звено в патогенезе атеросклероза. Коррекцию ЭД наряду с контролем традиционных ФР атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения ССЗ. Восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов в пробе с реактивной гиперемией – необходимое условие в цепи эффективного

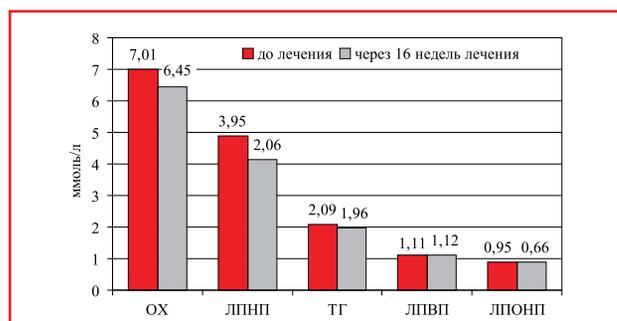


Рис. 4 Влияние Нолипрела® на липидный обмен.

терапевтического воздействия, направленного на снижение сердечно-сосудистого риска.

По данным этого исследования терапия Нолипрелом® в течение 16 недель оказывает многоплановое коррегирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную ВАР САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

Использование комбинации препаратов с разнонаправленным антигипертензивным действием в минимальной дозе, позволяет достигать синергичного эффекта в отношении снижения АД и блокады компенсаторных контррегуляторных механизмов. Эффективность лечения по АД кл. и данным СМАД составляет 100%, достижение целевого АД к концу терапии – 88%. Однократный прием препарата улучшал приверженность пациентов лечению.

Терапия Нолипрелом® улучшала показатели ЭЗВД, что проявлялось значительным увеличением прироста ДПА при пробе с реактивной гиперемией. ЭЗВД через 16 недель терапии достоверно возросла с  $4,88 \pm 3,50\%$  до  $9,41 \pm 4,79\%$  ( $p < 0,001$ ); примечательна нормализация ЭЗВД у 57,14% и наличие улучшения у 23,8% пациентов. Антигипертензивное действие, сопровождаемое улучшением ЭЗВД, служит показателем высокой вазопротективной способности препарата.

В основе позитивного влияния на эндотели-

1. Dzau V, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88(Suppl L): 1-20.
2. Britten M, Schuchinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis. *Herz* 1998; 23(2): 97-105.
3. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105: 32-9.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(2): 151-83.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С. Моисеева. Москва Издательская группа "Сервье" 1999; 234 с.
6. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. Москва 1997.

альную функцию терапии Нолипрелом® лежит, связанная со свойствами иАПФ способность предотвращать деградацию брадикинина [11] – мощного стимулятора высвобождения ЭЗВД факторов, а также снижать концентрацию АГ II, рассматриваемого как индуктор окислительного стресса, продукты которого уменьшают активность NO.

Индапамид оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет своих антиокислительных свойств, повышая биодоступность и уменьшая разрушение NO.

Таким образом, при долгосрочной терапии Нолипрел® соответствует всем требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам. Многоплановый суточный контроль АД, улучшение ЭЗВД, метаболическая нейтральность делает Нолипрел® препаратом выбора для лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями.

Использование метода исследования ЭЗВД ПА в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелий ультразвуком высокого разрешения позволяет дополнить и переосмыслить действие антигипертензивных препаратов с точки зрения их влияния на эндотелий и оценить их вазо- и органопротективные возможности с позиции модуляции синтеза NO.

Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах в сердечно-сосудистой системе побуждает к пересмотру терапевтических стратегий воздействия на эндотелий с целью профилактики ССЗ.

## Литература

7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction on children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *JACC* 1994; 24: 471-6.
9. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparation ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18 :499-509.
10. Lieberman E, Knab S, Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994; 90: 138.
11. Horning B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.

Поступила 01/10-2004