

Ю.И. Нестеров, И.Н. Бондарева, А.Т. Тепляков, О.В. Полтавцева
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ, ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Проведено амбулаторное лечение 60 пациентов (средний возраст $55,3 \pm 9,6$ лет) с АГ в сочетании с СД (1-я группа) и без СД (2-я группа) со сроком наблюдения 12 недель. Всем пациентам проводили общеклинические, инструментальные и лабораторные исследования. Антигипертензивный эффект достигнут в 1-й группе у 76,7 % пациентов, во 2-й – у 83,3 %. Это сопровождалось снижением у больных с СД уровня гликемии и общего холестерина в обеих группах больных. У всех пациентов улучшились показатели диастолической функции левого желудочка, уменьшилась степень эндотелиальной дисфункции. Комбинация квинаприла с индапамидом обеспечивает антигипертензивный эффект у больных с АГ, ассоциированной с СД 2 типа, положительно влияет на углеводный и липидный обмен, улучшает эндотелиальную и диастолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, квинаприл, индапамид.

Clinical, laboratory and device investigation covered 60 patients (mean age $55,3 \pm 9,6$ years) with AH associated DM (group 1) or without DM (group 2). The term of observation and ambulatory care there was 12 weeks. Antihypertensive effects are achieved in group 1 (76,7 %) and group 2 (83,3 %). In patients with AH associated DM the level of the glucose in blood reduced. And the level of the total cholesterol decreased in patients of both groups. In all patients the diastolic function of the left ventricle has improved and the endothelial dysfunction has reduced. Combination of the quinapril with indapamide provided the antihypertensive effect in patients with AH associated with DM type 2, influenced positively upon carbohydrate and lipid metabolism, improved the endothelial and diastolic function of the left ventricle.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, quinapril, indapamide.

В настоящее время большое внимание исследователей привлекают заболевания, связанные с метаболическими нарушениями. Особое место среди них занимают артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Заболеваемость СД неуклонно растет. По данным И.И. Дедова и М.В. Шес-

таковой, в России до 5 % (8 млн.) населения страдают СД, из них на долю СД 2 типа приходится 85-90 % [1].

Установлено, что основную угрозу для жизни больных СД 2 типа представляют сердечно-сосудистые заболевания, доля которых в структуре смер-

тности достигает 70-75 % [2]. Известна патогенетическая связь СД и АГ. У 80 % больных с СД регистрируются повышенные цифры артериального давления (АД) [3]. Сочетание этих двух заболеваний у одного больного существенно отягощает течение каждой из них и значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ранней смертности по сравнению с общей популяцией [4]. Так, если при СД 2 типа без сопутствующей АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта повышается в 2-3 раза, хронической почечной недостаточности — в 15-20 раз, полной потери зрения — в 10-20 раз, то при присоединении АГ риск этих осложнений возрастает еще в 2-3 раза [1, 5].

Исследования показали, что дисфункция эндотелия является обязательным компонентом АГ и СД. При сочетании АГ и СД способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы существенно ограничивается, в то время как образование сосудосуживающих компонентов увеличивается [6]. Следует отметить, что вопросы коррекции эндотелиальной дисфункции, а также влияние антигипертензивных препаратов на отдельные ее параметры, у этих больных до настоящего времени остаются не изученными.

Установлено, что СД ассоциирован со значительным повышением частоты сердечной недостаточности (СН) во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин [7]. Сочетание АГ с СД 2 типа еще более значимо повышает этот риск. У 70 % больных с застойной СН в анамнезе имеет место АГ [8]. По мнению ряда авторов [9, 10], при развитии систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) ей практически всегда сопутствует нарушение диастолического наполнения, причем диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) является самым ранним проявлением кардиальной дисфункции. Частота развития диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ достигает 60 % и в значительной степени определяет прогноз заболевания [11]. Однако вопросы влияния антигипертензивных препаратов на ДФЛЖ у больных АГ и СД остаются практически не изученными, публикаций, касающихся данной темы, явно недостаточно [12].

Отмечено, что большинство больных с СД 2 типа имеют те или иные нарушения липидного обмена. Дислипидемическую дислипидемию считают одним из наиболее частых, важных и независимых факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД [13, 14]. Дислипидемия соотносится с исключительно высоким риском развития ИБС и мозгового инсульта [14]. Это дает основание Американской кардиологической ассоциации приравнять пациентов с СД 2 типа по степени риска сердечно-сосудистых осложнений к больным, уже имеющим ИБС [15].

Таким образом, при выборе антигипертензивной терапии больным с АГ, ассоциированной с СД, следует учитывать влияние препаратов на метаболический обмен, эндотелий и ДФЛЖ. При индуцированной инсулином АГ патогенетически обоснованным представляется применение метаболически нейтраль-

ных нейрогормональных модуляторов, в первую очередь ингибиторов АПФ. Один из них — квинаприл (аккупро), его отличительной чертой является сродство к АПФ не только циркулирующей, но и тканевой РААС, превосходящее таковое у других препаратов этой группы. Однако эффективность и безопасность квинаприла у пациентов с АГ и СД изучена недостаточно, а имеющиеся сведения носят противоречивый характер [16].

Основной целью терапии пациентов с АГ является снижение АД и поддержание его на должном уровне. В большинстве случаев достигнуть целевого уровня АД с помощью одного антигипертензивного препарата невозможно. Согласно рекомендациям JNC 7 (2003), больным с АГ в сочетании с СД целесообразно изначально начать терапию из двух препаратов. Поскольку в патогенезе АГ у больных СД важная роль отводится задержке натрия и жидкости, приводящей к увеличению объема циркулирующей крови, диуретики, по последним рекомендациям (ВОЗ/ВНОК, 2003, 2004), следует рассматривать в качестве обязательного компонента антигипертензивной терапии у этих больных.

Целью данного исследования явилась оценка влияния 12-недельной комбинированной терапии ингибитором АПФ квинаприлом (аккупро) с метаболически нейтральным диуретиком индапамидом SR на уровень АД, показатели углеводного и липидного обмена, а также эндотелиальную и диастолическую функцию ЛЖ у больных с АГ 2 и 3 степени в сочетании с СД 2 типа и без СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов с АГ II и III стадии 2-3-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по классификации ВНОК (2004) в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст — $55,3 \pm 9,6$ лет), из них мужчин было 20 (33,3 %), женщин — 40 (66,7 %). Длительность АГ в среднем составила $11,6 \pm 5,9$ лет.

Критериями исключения из исследования явились СД 1 типа, тяжелое течение СД, вторичные формы АГ, инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт в анамнезе, ожирение 3 степени, стенокардия и СН выше I функционального класса (ФК), тяжелые нарушения ритма сердца, функции печени и почек, непереносимость ингибиторов АПФ и больные старше 70 лет. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа, были выделены две группы: 1-я группа (n = 30) состояла из пациентов с АГ, ассоциированной с СД 2 типа легкой и средней степени тяжести, 2-ю группу (n = 30) составили пациенты с АГ без СД. Диагностику СД осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999). Средняя длительность СД составила $8,1 \pm 4,5$ лет.

Сформированные группы больных исходно не различались по полу, возрасту и давности АГ. В

группе АГ с СД было больше больных с избыточной массой тела (в среднем по группе, индекс массы тела (ИМТ) составил $34,2 \pm 0,8$ кг/м² против $30,5 \pm 0,8$ кг/м² в группе без СД) и ожирением висцерального характера, о чем свидетельствует средний показатель объема талии (ОТ) — $106,1 \pm 1,6$ см и $93,2 \pm 1,5$ см, соответственно. Исходные уровни систолического и диастолического АД (САД, ДАД) в 1-й группе (с СД) имели тенденцию к более высоким уровням, чем у больных АГ без СД: $187,2 \pm 11$ и $108,5 \pm 6,9$ мм рт. ст. против $179,8 \pm 6,7$ и $103,3 \pm 4,4$ мм рт. ст., соответственно. Такое же отличие по группам отмечалось по тяжести АГ и частоте встречаемости СН и стенокардии. По результатам ЭКГ и ЭхоКГ у всех больных обеих групп отмечалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) разной степени выраженности.

Всем больным в обеих группах назначалась комбинированная антигипертензивная терапия, состоящая из ингибитора АПФ квинаприла (аккупро) в дозе 10-30 мг/сут (средняя доза $23,3 \pm 3,8$ мг/сут) в 2 приема утром и вечером и метаболически нейтрального диуретика индапамида SR в дозе 1,5 мг/сут ежедневно утром. Доза квинаприла титровалась индивидуально до достижения целевого уровня АД, доза индапамида-ретард оставалась неизменной. Если через 2 недели лечения АД не контролировалось, добавлялся третий препарат. Исследование было открытым в параллельных группах, в начале в клинике, а затем оно продолжалось в условиях первичного звена здравоохранения в целом сроком 12 недель.

Контрольное обследование больных осуществлялось исходно и в конце исследования. Оно включало оценку безопасности лечения (общий осмотр, измерение АД, ЧСС), динамику лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин), регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, исследование липидного и углеводного обмена, ультразвуковую оценку эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и диастолической функции левого желудочка.

АД измеряли после 3-х минутного отдыха, в положении больного сидя, на правой руке по методу Н.С. Короткова трижды с интервалом 3 мин. Регистрировалось среднее арифметическое значение АД. Врачебный контроль АД в поликлинике проводили каждые 2 недели. Помимо того, не реже 2-х раз в неделю проводился самоконтроль АД в ранние утренние и вечерние часы. Критериями эффективности для пациентов с СД считали достижение уровня АД менее 130/80 мм рт. ст., для пациентов без СД — менее 140/90 мм рт. ст. Окончательное заключение об эффективности комбинированной антигипертензивной терапии проводилось в конце контролируемого лечения, то есть через 12 недель.

Состояние липидного обмена оценивали по уровню общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеида высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеида низкой плотности (ХС ЛПНП). Определение этих показателей проводилось с помощью стандартных лабораторных методик. За нор-

мальные показатели, согласно рекомендациям ВНОК (2005), у больных с АГ и СД принимали: общий ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1 ммоль/л у мужчин и > 1,3 у женщин, ТГ < 1,7 ммоль/л и индекс атерогенности (ИА) < 4,0.

Состояние углеводного обмена оценивали по показателям гликемии натощак в капиллярной крови с использованием глюкозооксидазного метода, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), который определяли на автоматическом анализаторе Diastat. Критерием, отражающим состояние компенсации углеводного обмена, согласно рекомендациям Комитета Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP-АТР III; 2002-2004 гг.), считали гликемию натощак < 5,5 ммоль/л, постпрандиальную гликемию < 7,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин < 6,5%.

Для определения биохимических показателей, отражающих состояние липидного и углеводного обмена, пробы крови брали из локтевой вены утром натощак, спустя 12 часов после последнего приема пищи.

Исследование диастолической функции ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного доплера из верхушечной 4-камерной позиции. Полученные кривые оценивали с помощью аналитической системы эхокардиографического (ЭхоКГ) аппарата Acuson 128XP/10с по общепринятой методике [17]. Оценивали следующие параметры: максимальную скорость кровотока в фазу раннего наполнения (Е, м/с); максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения (А, м/с), их соотношение (Е/А); время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР, мс) — время закрытия аортального клапана до открытия митрального. Признаками нарушения диастолической функции считали отношение Е/А менее 1,0, ВИВР > 100 мс [18].

Изучение функции эндотелия плечевой артерии (ПА) проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией — эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), с нитроглицерином — эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВД) по методу D.S. Celermajer и соавт [19]. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста дилатации плечевой артерии на 10 % и более от исходного диаметра, за нормальную ЭНЗВД — прирост дилатации на 15 % и более. Меньшая степень вазодилатации у пациентов расценивалась как патологическая реакция [19].

При заключительном визите проводилась субъективная оценка результатов лечения. Критерии переносимости: хорошая — отсутствие жалоб и побочных эффектов, удовлетворительная — возникновение побочных эффектов, не потребовавших отмены или коррекции дозы препаратов, неудовлетворительная — возникновение побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических прикладных программ «Statistica for Windows» версии 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для

выявления достоверности изменений до и после лечения использовался парный критерий t-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 60 больных обеих групп закончили исследование.

Влияние на показатели АД. Комбинированная терапия квинаприлом (Аккупро) в средней дозе $23,3 \pm 9,8$ мг/сут в сочетании с индапамидом в дозе $1,5$ мг/сут у обеих групп больных привела к достоверному ($p < 0,001$) снижению как САД, так и ДАД (рис.). Уже через 2 недели такой терапии у пациентов с СД 2 типа САД снизилось, в среднем, по сравнению с исходными показателями, на $21,8\%$ ($146,7 \pm 4,6$ мм рт.ст.), ДАД — на $11,9\%$ ($95,6 \pm 4,5$ мм рт.ст.). У пациентов с АГ без СД средние значения этих показателей снизились, соответственно, на $22,6\%$ и на $13,4\%$, и составили $140,2 \pm 5,4$ и $90,3 \pm 3,9$ мм рт. ст. Во всех случаях $p < 0,001$.

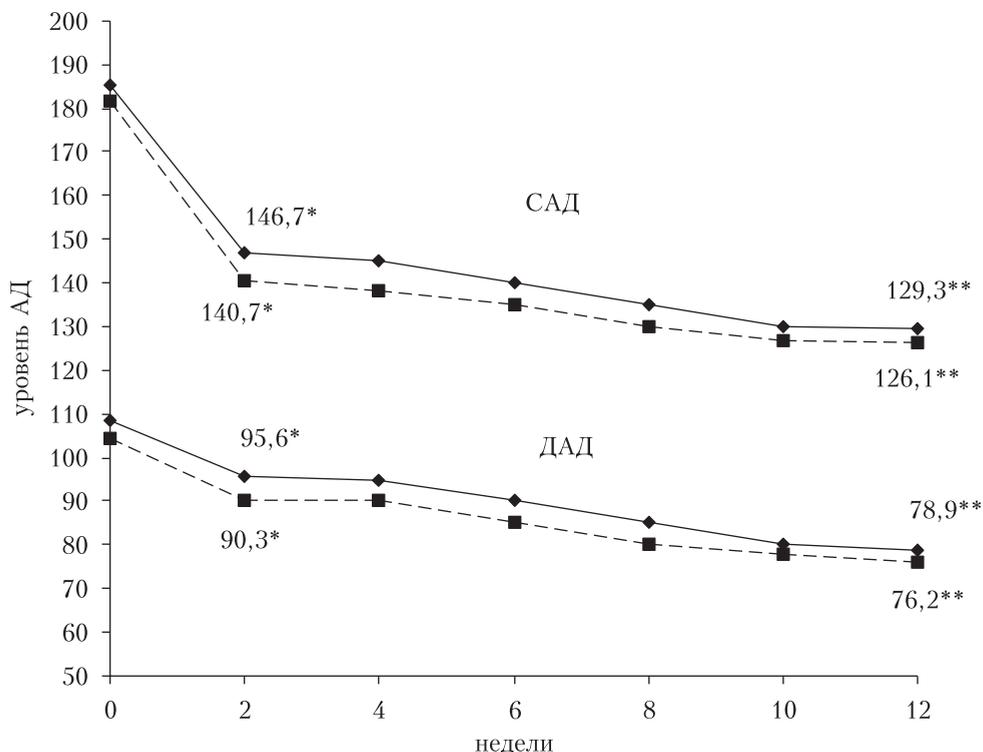
В последующем, к концу 12-недельного контролируемого лечения, в обеих группах больных произошло дальнейшее достоверное ($p < 0,05$) снижение АД. В группе больных АГ и СД, по сравнению с показателями АД через 2 недели лечения, САД дополнительно снизилось на $11,9\%$, ДАД — на $17,5\%$; в

группе больных АГ без СД эти показатели снизились, соответственно, на $10,1\%$ и $15,6\%$. Во всех случаях $p < 0,01$. В целом, в 1-й группе больных к концу 12-недельного лечения САД снизилось, в среднем, на $55,9 \pm 3,9$ мм рт. ст. (на $30,2\%$) и составило $129,3 \pm 4,7$ мм рт. ст., ДАД — на $29,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. (на $27,3\%$) и составило $78,9 \pm 3,6$ мм рт. ст.. Во 2-й группе больных за этот период САД снизилось, в среднем, на $55,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. (на $27,6\%$) и составило $126,1 \pm 6,2$ мм рт. ст., ДАД — на $28,2 \pm 2,6$ мм рт. ст. (на $27,1\%$) и составило $76,2 \pm 3,3$ мм рт. ст.

Нами проанализирована индивидуальная антигипертензивная эффективность комбинированной терапии. Полная нормализация АД у больных с СД достигалась у 23 пациентов ($76,7\%$), без СД — у 25 ($83,3\%$). Частичный эффект достигался у 7 больных ($23,3\%$) и у 5 ($16,7\%$), соответственно. После добавления третьего препарата — антагониста кальция амлодипина в дозе $5-10$ мг/сут — больным с частичным антигипертензивным эффектом к концу лечения полная нормализация АД наблюдалась у всех больных обеих групп.

Влияние на углеводный обмен. Исходно у всех больных АГ и СД выявлено нарушение углеводного обмена. Так, среднее значение уровня гликемии натощак в этой группе больных составило $6,9 \pm 0,39$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии — $9,7 \pm$

Рисунок
Влияние 12-недельной комбинированной терапии квинаприлом с индапамидом на показатели АД у больных АГ в сочетании с СД 2 типа и без СД



Примечание: сплошная линия - уровень АД у пациентов с АГ и СД 2 типа; пунктирная линия - уровень АД у пациентов с АГ без СД. Достоверность различий: * $p < 0,01$ - по сравнению с исходными значениями; ** $p < 0,01$ - по сравнению со значениями "2 недели лечения".

0,59 ммоль/л, HbA1c – 7,9 ± 0,58 ммоль/л (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии удовлетворительной компенсации СД у обследованных больных. Через 12 недель комбинированной антигипертензивной терапии отмечалось снижение уровня гликемии натощак на 7,3 %, постпрандиальной гликемии – на 5,2 %, гликозилированного гемоглобина – на 8,9 %. Во всех случаях различия оказались достоверны (p < 0,05).

Таблица 1
Динамика показателей углеводного обмена на фоне 12-недельной терапии квинаприлом с индапамидом у больных АГ, ассоциированной с СД типа 2 (M±m)

Показатели	АГ + СД (n = 30)		Δ (%)
	исходно	через 3 месяца	
HbA1c, %	7,9 ± 0,58	7,2 ± 0,55*	-8,9
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,9 ± 0,39	6,4 ± 0,36*	-7,3
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,7 ± 0,59	9,2 ± 0,59*	-5,2

Примечание: * достоверность различий при p < 0,05 по сравнению с исходными показателями.

Влияние на липидный обмен. Наряду с улучшением показателей углеводного обмена, произошло достоверное улучшение показателей липидного обмена. Исходно у всех пациентов обеих групп была выявлена дислипидемия, заметнее она проявилась у больных АГ с СД (табл. 2). Средние значения уровня общего ХС у больных с СД в среднем по группе составила 5,8 ± 0,92 ммоль/л, в группе больных без СД – 5,4 ± 0,59 ммоль/л. Уровни ТГ, ХС ЛПНП и ИА у больных АГ и СД также были несколько выше, а ХС ЛПВП – ниже по сравнению с больными АГ без СД.

Контролируемая 12-недельная терапия ингибитором АПФ квинаприлом с индапамидом отрицатель-

но не повлияла на липидный обмен у больных обеих групп. Напротив, у больных АГ и СД имела место тенденция к снижению уровня ОХ (по сравнению с исходным) на 2,1 %, у больных АГ без СД – на 2,4 %, содержание ТГ уменьшилось на 3,7 % и 6,7 %, ХС ЛПНП – на 3,2 % и 3,5 %, ИА – на 6,1 % и 8,6 %, соответственно. Уровень ХС ЛПВП за этот период достоверно (p < 0,05) увеличился у больных СД на 11,1 %, без СД – на 10 %.

Положительное влияние комбинированной терапии на липидный профиль у больных АГ и СД обусловлено, вероятнее всего, увеличением чувствительности ткани к инсулину и снижением гиперинсулинемии, которые в значительной степени определяют скорость образования и метаболизм этих липидов у больных АГ, ассоциированной с СД 2 типа.

Влияние на диастолическую функцию. Исходные значения и динамика параметров диастолической функции ЛЖ при 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии больных АГ в сочетании с СД 2 типа и без СД представлены в таблице 3. По исходному состоянию кривых трансмитрального потока у больных обеих групп выявлены признаки нарушения расслабления ЛЖ, в большей степени это отмечено у пациентов с АГ и СД. Характерными изменениями показателей диастолической функции ЛЖ явились: замедление заполнения ЛЖ в раннюю диастолу (пик Е), перераспределение кровотока в пользу позднего диастолического наполнения (уменьшение отношения Е/А) и замедление активного расслабления (Е, ВИР).

динамика параметров диастолической функции ЛЖ при 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии больных АГ в сочетании с СД 2 типа и без СД представлены в таблице 3. По исходному состоянию кривых трансмитрального потока у больных обеих групп выявлены признаки нарушения расслабления ЛЖ, в большей степени это отмечено у пациентов с АГ и СД. Характерными изменениями показателей диастолической функции ЛЖ явились: замедление заполнения ЛЖ в раннюю диастолу (пик Е), перераспределение кровотока в пользу позднего диастолического наполнения (уменьшение отношения Е/А) и замедление активного расслабления (Е, ВИР).

Таблица 2
Показатели липидограммы крови у больных двух групп при 12-недельном лечении ингибитором АПФ квинаприлом с диуретиком индапамидом SR (M ± m)

Показатели	АГ + СД (n = 30)			АГ (n = 30)		
	исходно	через 3 месяца	Δ (%)	исходно	через 3 месяца	Δ (%)
ОХС, моль/л	5,8 ± 0,92	5,6 ± 0,97	-3,4	5,4 ± 0,59	5,3 ± 0,55	-3,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,89	3,6 ± 0,93	-2,7	3,4 ± 0,61	3,3 ± 0,57	-3,0
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 0,22	2,1 ± 0,23	-4,5	1,9 ± 0,16	1,8 ± 0,15	-5,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 ± 0,08	1,0 ± 0,05*	+11,1	1,0 ± 0,04	1,1 ± 0,05*	+10,0
ИА	4,4 ± 0,97	4,2 ± 0,96	-4,5	3,7 ± 0,56	3,4 ± 0,49*	-8,1

Примечание: * достоверность различий при p < 0,05 по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3
Влияние 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии на параметры диастолической функции ЛЖ у больных АГ в сочетании с СД типа 2 и без СД

Показатели	АГ + СД (n = 30)			АГ (n = 30)		
	исходно	через 3 месяца	Δ (%)	исходно	через 3 месяца	Δ (%)
Е, м/с	0,64 ± 0,03	0,69 ± 0,02*	+7,8	0,59 ± 0,01	0,66 ± 0,02*	+11,9
А, м/с	0,71 ± 0,03	0,69 ± 0,01	-2,8	0,68 ± 0,02	0,61 ± 0,02*	-10,3
Е/А	0,86 ± 0,02	0,99 ± 0,03*	+15,1	0,92 ± 0,02	1,16 ± 0,05*	+26,1
ВИР, мс	113,6 ± 3,35	103,33 ± 1,84*	-9,1	102,03 ± 2,28	81,77 ± 2,19*	-19,8

Примечание: * достоверность различий при p < 0,01 по сравнению с исходными показателями.

Через 12 недель комбинированной антигипертензивной терапии у больных обеих групп отмечалось достоверное ($p < 0,01$) улучшение диастолических свойств ЛЖ, особенно это проявилось у больных АГ без СД. Так, у пациентов этой группы к концу лечения скорость раннего наполнения ЛЖ (пика Е) увеличилась на 11,9 %, скорость позднего наполнения ЛЖ (пика А) снизилась на 10,3 %, соотношение Е/А увеличилось на 26,1 %, время изометрического расслабления уменьшилось на 19,8 %. У больных АГ и СД эти показатели составили 7,8 %, 2,8 %, 15,1 % и 9,1 %, соответственно, что, в целом, свидетельствовало о положительной перестройке структуры диастолического наполнения ЛЖ.

Данные литературы о влиянии большинства ингибиторов АПФ на ДДЛЖ противоречивы. Так, Гургенян С.В. и соавт. [20] отметили у больных с АГ улучшение ДДЛЖ уже после 4 недель терапии эналаприлом в дозе 5-40 мг/сут, в основном за счет периода раннего наполнения, что коррелировало с антигипертензивным эффектом препарата. Подобные результаты получены и другими исследователями при лечении АГ ингибиторами АПФ лизиноприлом [21], цилазаприлом [22]. В то же время, другие авторы [16, 23] не обнаружили достоверного улучшения показателей наполнения левого желудочка на фоне 24-месячного лечения лизиноприлом в дозе 10-20 мг/сут, несмотря на достоверное снижение индекса ММЛЖ.

Влияние на эндотелиальную функцию. Исходно у всех пациентов обеих групп выявлена дисфункция эндотелия в виде уменьшения степени вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией (табл. 4).

Оценка эндотелийнезависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса показала низкую исходную ЭНЗВД плечевой артерии в обеих группах. На фоне 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии квинаприлом с индапамидом функция эндотелия улучшилась, особенно у больных АГ без СД. Так, у пациентов с АГ и СД ЭНЗВД достоверно возросла на 40 %, ЭНЗВД – на 21,8 %; у больных АГ без СД – на 51,9 % и 43,2 %, соответственно.

Результаты различных исследований показывают, что состояние эндотелиальной дисфункции обратимо (по крайней мере, частично) при устранении причины или под действием определенных препаратов (ингибиторы АПФ, статины), что, несомненно, способствуют замедлению прогрессирования поражения сосудов [24]. В связи с этим, ряд авторов считают, что антигипертензивные препараты должны не только адекватно снижать АД, но и корригировать дисфункцию эндотелия [21]. Фактически это означает, что снижение АД без коррекции эндотелиальной дисфункции не может считаться успешно решенной клинической задачей.

ВЫВОДЫ:

1. Квинаприл (аккупро) в средней дозе в сочетании с индапамидом SR является высокоэффективным антигипертензивным средством у больных с АГ 2 и 3 степени в сочетании с СД 2 типа с относительно низкой частотой побочных клинических эффектов.
2. Курсовая 12-недельная комбинированная терапия ингибитором АПФ квинаприлом с индапамидом SR у больных АГ с СД 2 типа приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции и улучшает диастолическую функцию ЛЖ, которые являются одними из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума.
3. Применение комбинированной терапии оказывает положительное влияние на углеводный и липидный спектр у пациентов с АГ и СД, тем самым предотвращает развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Учитывая хорошую переносимость и положительное действие на метаболический обмен, а также позитивное влияние на эндотелиальную и диастолическую функцию ЛЖ, комбинированную терапию ингибитором АПФ квинаприлом (Аккупро) с диуретиком индапамидом SR можно рекомендовать для длительного приема с целью профилактики поражения органов-мишеней у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Таблица 4

Динамика показателей дисфункции эндотелия при 12-недельной комбинированной гипотензивной терапии у больных с АГ в сочетании с СД и без СД ($M \pm m$)

Показатели	АГ + СД (n = 30)			АГ (n = 30)		
	исходно	через 3 месяца	Δ (%)	исходно	через 3 месяца	Δ (%)
ДПА, мм	4,42 ± 0,15	4,4 ± 0,17	-0,4	4,3 ± 0,14	4,27 ± 0,13**	-0,7
ЭЗВД, %	4,0 ± 2,3	5,6 ± 2,32*	+40,0	7,9 ± 3,20	12,0 ± 3,41**	+51,9
ЭНЗВД, %	7,8 ± 3,76	9,5 ± 3,28	+21,8	11,8 ± 3,24	16,9 ± 3,29**	+43,2

Примечание: ДПА - диаметр плечевой артерии; * достоверность различий при $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями; ** достоверность различий при $p < 0,01$ в сравнении между группами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет /Дедов И.И., Шестакова М.В. – М.: Медицина, 2003.
2. Barrett-Cjnnore. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke /Barrett-Cjnnore, Khaw K.T. //Am. J Epidemiol. – 1988. – V. 128. – P. 112-123.

3. Бутрова, С.А. Эффективность глюкофажа в профилактике сахарного диабета типа 2 (по результатам исследования D PP) /Бутрова С.А. //Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 50(4). – С. 7-14.
4. Assmann, G. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Studi: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and or diabetes /Assmann G., Schulte H. //Am. Heart J. – 1988. – V. 116. – P. 1713-1724.
5. Шестакова, М.В. Многокомпонентный подход к лечению сахарного диабета и его осложнений (лекция) /Шестакова М.В. //Терапевтический архив. – 2006. – № 10. – С. 33-36.
6. Небиуридзе, Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии /Небиуридзе Д.В. //Consilium medicum. – 2005. – № 1. – С. 31-38.
7. Терещенко, С.Н. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) /Терещенко С.Н., Голубева А.В. //Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 106-111.
8. Kannel, W.B. Hypertension as a risk factorevents-epidermiologis results of long-term studies /Kannel W.B. //J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – V. 21(2). – P. 27-37.
9. Стронгин, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа /Стронгин А.Г., Починка И.Г. //Кардиология. – 2005. – V. 2. – С. 33-36.
10. Influence of diabetes mellitus in heart failure risk and outcone /Bauters C, Lamblin N., Fadden E.R. et al. //Cardiovasc. Diabetol. – 2003. – V. 2. – P. 1.
11. Мониторинг диастолической дисфункции левого желудочка и микроальбуминурии как критерий эффективности коррекции «мягкой» артериальной гипертонии /Артюнов Г.П., Чернявская Т.К., Розанов А.В. и др. //Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 56-60.
12. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочка у больных артериальной гипертонией и возможности ее коррекции /Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Копина М.Н. //Сердечная недостаточность. – 2005. – № 3(31). – С. 107-109.
13. Панов, А.В. Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гиполипидемической терапии /Панов А.В., Лаевская М.Ю. //Consilium medicum. – 2002. – № 11(4). – С. 360-364.
14. Атеросклероз венечных артерий сердца и общий холестерин плазмы крови у мужчин и женщин /Беленький Д.И., Федорова Е.Л., Бондарев З.Г., Ганюков В.И. //Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 63-65.
15. Bartol, T. Diabetes Updates /Bartol T. //Prograns and abstracts of the National Conference for Practitioners. – 2002. – November 3-6 Nashville Tennessee Sessions. – 305, 317, 406.
16. Чазова, И.Е. Метаболический синдром /Чазова И.Е., Мычка В.Б. – М.: Медиа Медика, 2004.
17. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография /Шиллер Н., Осипов М.А. – М.: Медицина, 1993.
18. Александров, В.С. Определение уровня дисфункции сердечной мышцы при ХСН у больных ИБС /Александров В.С., Махнов А.П. //Ультразвуковая диагностика. – 2000. – V. 1. – P. 37-41.
19. Guidelines for the Ultrasound Assesment of Endothelial – Dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery /Celermajer D.S., Corretti T.S., Anderson T.J. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – V. 39. – P. 257-265.
20. Гургенян, С.В. Регрессия гипертрофии левого желудочка под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла у больных гипертонической болезнью /Гургенян С.В., Адамян К.Т., Ватинян С.Х. //Кардиология. – 1998. – № 7. – С. 7-10.
21. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом /Мычка В.Б., Горностаев В.В., Богиева Р.М., Чазова И.Е. //Consilium medicum (приложение). – 2001.
22. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension //J. Hypertension. – 2003. – V. 21. – P. 1011-1053.
23. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии^ Российские рекомендации (2-й пересмотр) //Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). – 2004.
24. Аметов, А.С. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа /Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. //Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 55-60.