

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МОЭКСИПРИЛА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЕМКОСТНО-РЕЗИСТИВНОЙ МОДЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Суворова С. С.², Евсиков Е. М.¹, Бороненков Г. М.², Баукина И. А.²

Российский государственный медицинский университет¹; городская клиническая больница № 15²

Оценка эффективности воздействия различных методик на состояние кровеносной системы — одна из важнейших клинических задач современной кардиологии. Выбор оптимальной терапии значительно облегчается при выявлении индивидуальных особенностей течения патологического процесса у определенного больного. Не менее важным является объективизация сдвигов, возникающих в организме при применении различных схем медикаментозной терапии и комплексов немедикаментозного лечения.

Упруго-вязкие свойства миокарда и сосудов играют значительную физиологическую роль в гемодинамике. Обеспечение адекватного кровотока при различных изменениях гомеостаза в значительной мере зависит от способности камеры левого желудочка и стенки крупных артерий к растяжению, адекватному текущему изменению ударного объема [3, 5, 6]. Взаимовлияние механических свойств миокарда и стенок крупных артерий и входного сопротивления артериального русла (с учетом тонуса его дистального отдела) является физиологической основой емкостно-резистивной модели кровообращения, предложенной нами ранее [1, 2]. Математическое обеспечение модели позволяет оценить депонирующие (емкостные) свойства комплекса «левый желудочек-артериальное русло», по величинам податливости стенки левого желудочка, крупных артерий и «емкостного коэффициента» и резистивные — по величинам характеристического импеданса и периферического сопротивления дистального отдела артериальной системы. Комплекс полученных характеристик, определяющий индивидуальный тип гемодинамики, позволяет объективно оценить степень влияния проводимой медикаментозной и/или немедикаментозной терапии на состояние артериального кровообращения конкретного пациента [7-10]. Эти показатели являются также чувствительными и к изменению гормонального фона [4]. Данное исследование посвящено гемодинамическому эффекту мозксиприла (мозкса) — препарата, специально разработанного для лечения артериальной гипертонии в постменопаузе.

Материал и методы

Обследовано 27 женщин в возрасте $58,6 \pm 7,1$ лет с артериальной гипертонией средней тяжести (систолическое АД — 160-179, диастолическое — 95-104 мм рт. ст.) или тяжелой (180-199/105-114 мм рт. ст.)

(в период естественной ($n=22$) или постхирургической ($n=6$) менопаузы), длительность которой составляла $8,0 \pm 5,9$ лет. Всем пациенткам регистрировалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, проводилась ЭхоКГ и доплерэхокардиография на аппарате «Hewlett-Packard 1000» (измерялись толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, размеры полостей сердца и аорты, длительность фазы изгнания). Синхронно проводилось трехкратное измерение артериального давления методом Н. С. Короткова, в положении лежа. При биохимическом исследовании крови определялись общий холестерин, триглицериды, липидный профиль, микроэлементы, глюкоза, фибриноген, мочевины, креатинин.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью амбулаторного монитора «Shiller BP-102» (Швейцария). Измерение начиналось в 12.00-13.00. В дневное время измерения проводились каждые 15 минут, ночью — каждые полчаса. Оценивались средние дневные и ночные значения систолического и диастолического давления, дневные и ночные индексы времени, суточный индекс систолического и диастолического АД, вариабельность САД и ДАД днём и ночью. Эффективность терапии оценивали через 3 и 26 недель (в случае неэффективности лечения при первом визите — дополнительно через 8 недель) по нескольким параметрам: динамике АД, наличию или отсутствию жалоб, дневнику пациентки, динамике показателей ЭхоКГ, СМАД, а также по состоянию гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла, описываемого параметрами емкостно-резистивной модели [2]. Лечение считалось эффективным, если диастолическое АД было меньше 90 мм рт. ст.; удовлетворительным, если значение диастолического АД составляло больше 90 мм рт. ст., но снизилось от исходного, более чем на 10 %; все остальные случаи расценивались как отсутствие эффекта.

В качестве контрольной группы обследовано 10 женщин сопоставимого возраста ($56,6 \pm 8,96$ лет) в постменопаузе, получавших длительное (не менее 6 мес.) лечение каптоприлом в адекватной дозе (25/50 мг 3 раза в сутки).

Схема назначения препарата и контроль эффективности. Первоначальная доза, однократно назначаемая в утренние часы, составила 7,5 мг мозксип-

Таблица 1

Состояние артериального русла до и после лечения моэксиприлом ($M \pm m$)

Момент исследования	P s, мм рт. ст.	P d, мм рт. ст.	Cv, мл/мм рт. ст.	Ca, мл/мм рт. ст.	Ca/Cv	Z, дин·с·см ⁵	R, дин·с·см ⁵
До лечения	177,0	97,2	0,43	0,69	1,61	204,2	1766
	3,45	1,34	0,01	0,03	0,05	9,31	66,5
Моэкс, 3 недели лечения (p<0,05)	154,8	89,1	0,49*	0,84	1,69	171,5	1640 (н/д)
	3,86	1,39	0,02	0,05	0,05	22,2	60,8
Моэкс, 26 недель лечения (p<0,001)	141,8	86,2	0,53	0,96	1,80	142,7	1565**
	1,87	1,87	0,01	0,04	0,03	4,92	52

Примечание: *p<0,01; **p<0,05

рила в сутки. Во избежание ортостатического коллапса первая доза составляла половину начальной, и АД контролировалось через 30 мин после первого приёма лекарства. Контроль эффективности лечения проводился через 3, 8 и 26 недель применения. При отсутствии гипотензивного эффекта или его недостаточности в течение трех недель с начала терапии, доза препарата увеличивалась до 15 мг в сутки. Продолжительность лечения составляла не менее 6 месяцев.

Расчет величин параметров емкостно-резистивной модели и статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 97.

Результаты и обсуждение

Исходный уровень АД, в среднем, составил $177,6 \pm 4,4 / 103,6 \pm 2,5$ мм рт.ст. Через 3 недели лечения хороший гипотензивный эффект был зарегистрирован у 13 (46,4 %), удовлетворительный — у 7 (25 %) пациенток, в целом достаточный гипотензивный эффект был у 20 (71,4 %) пациенток. У 6 (21,4 %) пациенток лечение было неэффективным: у 4 диастолическое АД снизилось на 5-9 мм рт. ст. и у 2 — менее, чем на 5 мм рт. ст. У пациенток со снижением диастолического АД менее 10 мм рт. ст. доза препарата была увеличена до 15 мг в сутки при однократном приёме. У двух пациенток из-за возникновения побочных эффектов в виде сухого кашля препарат был отменён.

Через 26 недель гипотензивный эффект был признан достаточным у 24 (85,7 %) пациенток, хорошим — у 17, удовлетворительным — у 7.

Динамика результатов суточного мониторирования АД. Большинство показателей СМАД в группе достоверно изменилось при сравнении с исходными данными. Систолическое АД за сутки снизилось, в среднем, на $11,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. (p<0,05). Ночное систолическое АД снизилось на 1,1 мм рт. ст. (недостоверно) больше, чем дневное систолическое АД. Диастолическое АД за сутки снизилось на $6,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. (p<0,05). Ночное ДАД снизилось, в среднем, на $7,8 \pm 0,7$ мм рт.ст. (p<0,01), что оказалось на 3,4 мм рт.ст. больше изменения дневного

ДАД ($4,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.). Почти в 2 раза (на 23,2 %) снизился индекс времени систолического АД днем (p<0,001), почти в 2,5 раза (на 27,7 %) снизился этот же показатель в ночное время. Также значительно снизился индекс времени диастолического АД как днем (более чем в 2 раза или на 27,1 %), так и ночью (в 1,75 раза или на 19,9 %). Значительно меньше подверглись изменению вариабельность систолического АД и вариабельность систолического АД. Вариабельность систолического АД днем и вариабельность диастолического АД ночью практически не изменились. Значительно увеличились средние значения суточных индексов САД и ДАД, а также значительно возросло количество пациенток с благоприятными типами суточного профиля АД.

Изменения гемодинамики в артериальном русле.

Терапия моэксиприлом оказывает значительный гемодинамический эффект на состояние гемодинамики как в сосудах аортальной компрессионной камеры (АКК), так и в отделе артериального русла, вызывая значимые изменения параметров резистивной модели кровообращения (табл. 1). Уже после трех недель применения препарата податливость стенки левого желудочка (Cv) увеличилась до $0,49 \pm 0,02$ мл/мм рт. ст. (исходно — $0,43 \pm 0,01$ мл/мм рт. ст.), что составило 14,9 % от исходного уровня (p<0,01); артериальная податливость (Ca) возросла с $0,69 \pm 0,03$ до $0,84 \pm 0,05$ мл/мм рт. ст. (+17,9 %, p<0,05).

Снижение «емкостного коэффициента» (Ca/Cv), характеризующего степень соответствия растяжимости стенок АКК податливости камеры левого желудочка, при обследовании испытуемых до лечения указывало на явный дисбаланс в пользу избыточного увеличения жесткости артериальной стенки. Величина «емкостного коэффициента» при первичном обследовании составляла $1,61 \pm 0,05$ при средней величине этого показателя в норме $1,99 \pm 0,06$ [2]. Терапия моэксом в значительной мере устраняла указанные нарушения: увеличение «емкостного коэффициента» составило 4,5 и 4,7 % после трех и 26 недель терапии, соответственно (p<0,01).

Снижение резистивных показателей после трех недель терапии также свидетельствует об оптимизации

Таблица 2

Сравнительная динамика емкостных и резистивных параметров кровообращения при лечении мозксом и капотеном (%)

Препарат	ΔC_v	ΔC_a	$\Delta C_a/C_v$	ΔZ	ΔR
Мозкс, 3 недели лечения	14,9	17,9	4,52	-29,3	-10,8
	2,78	4,52	3,03	9,26	3,94
Мозкс, 26 недель лечения	15,1	18,1	4,7	-32,7	-10,5
	2,8	4,5	3,0	8,7	3,9
Капотен, 24-26 недель лечения	6,82	15,2	8,9	-24,0	-5,05
	5,9	6,14	3,7	9,78	9,16

ции гемодинамики: уменьшение общего сопротивления артериальной системы по величине характеристического импеданса (Z) -29,3 % (с $204,2 \pm 9,31$ до $171,5 \pm 22,2$ дин·с·см⁻⁵), снижение сопротивления периферического русла (R)— -10,8% (с $1766 \pm 66,5$ до $1640 \pm 60,8$ дин·с·см⁻⁵).

После 26-й недели лечения описанные тенденции сохранились: отмечено дальнейшее увеличение емкостных (C_a и C_v) и снижение резистивных показателей (Z , R) (табл. 2).

Формирование сбалансированного типа кровообращения, также являющееся свидетельством положительного эффекта терапии, на четвертой неделе лечения наблюдалось у 47 % обследованных (до лечения сбалансированный тип был выявлен только в 11 % случаев). При длительной терапии мозксом этот тип гемодинамики сформировался у 67 % женщин (табл. 3).

При сравнении гемодинамического эффекта мозксиприла с АПФ первого поколения (капотен) можно заметить, что интенсивность гемодинамического влияния мозкса является более значительной во всех отделах артериального русла. Наиболее интересным является тот факт, что мозксиприл в значительной мере влияет на растяжимость стенки камеры левого желудочка, что не является характерным для группы ингибиторов АПФ. Обычно при лечении препаратами этой группы указанный эффект небольшой или умеренный; нормализация гемодинамики происходит, преимущественно, за счет снижения резистивных показателей (Z и R), что отражает специфику их механизма действия. Тем не менее, при длительном лечении капотеном показатель C_v увеличился всего на 6,82 %, в то время как при применении мозкса — почти в 2 раза больше (14,9 %).

По влиянию на состояние стенки крупных артерий преимущество мозкса не было столь значительным: 18,1 и 15,1 %, соответственно (табл. 2).

Нормализация сосудистого тонуса при применении адекватных доз мозксиприла также является более значительной, по сравнению с иАПФ первого поколения. Это подтверждается снижением характеристического импеданса и периферического сопротивления: при длительном лечении отмечает-

Таблица 3
Типы гемодинамики до и после лечения мозксиприлом (в % от общего числа)

Тип гемодинамики	До лечения	После лечения	
		3 недели	26 недель
Резистивный	89	53	33
Сбалансированный	11	47	67

ся снижение Z более чем на треть (-32,7 %; для сравнения: при применении капотена — (-24,0 %); по степени влияния на дистальный отрезок артериального русла мозкс превосходит капотен практически вдвое (-10,8 и -5,05 %, соответственно, табл. 2).

Таким образом, при терапии мозксом оптимизация кровотока в артериальном звене сосудистого русла происходит не только за счет постнагрузки (прежде всего, периферического сопротивления), но и за счет более интенсивного (по сравнению с иАПФ первого поколения) вовлечения пассивного растяжения стенки камеры левого желудочка и артерий аортальной компрессионной камеры в пропульсивную деятельность «левого сердца», что отражается выраженным ростом депонирующих показателей емкостно-резистивной модели кровообращения.

Выводы

Терапия мозксиприлом оказывает эффект на состояние гемодинамики как в артериях АКК, так и в дистальном отделе артериального русла, что подтверждается достоверной динамикой параметров емкостно-резистивной модели кровообращения.

Выраженное влияние мозкса на эластические свойства камеры левого желудочка является фармакологической особенностью препарата, так как в целом такое действие нехарактерно для ингибиторов АПФ.

По сравнению с препаратами первого поколения гемодинамический эффект мозксиприла на все отделы артериального русла значительно выше.

Формирование сбалансированного типа кровообращения, являющееся критерием оптимизации гемодинамики, при применении мозкса наблюдалось в большинстве случаев (67 %).

Литература

1. Епифанов В. А., Суворова С. С. Емкостные и резистивные параметры сердечно-сосудистой системы спортсменов и их динамика при регулярной тренировке//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2001; № 1, с. 12-15.
2. Суворова С. С., Задионченко В. С. Новый подход к оценке состояния гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла//Рос. кард. ж., 2001; № 5, с. 98-99.
3. Frank O. Die Grundformen des Arteriellen Pulses. Z. f. Biol., 1899; s. 483-526..
4. Hayward C., Kelly R., Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function// Cardiovasc. Res., 2000; 46(1): 28-49.
5. Hunter W. C., Janicki J. S., Weber K. T., et al. Systolic mechanical properties of the left ventricle. Effects of volume and contractile state// Circ. Res. 1983, Mar; 52(3): 319-327.
6. Ikeda M., Morita C., Mizuno M., et al. PDGF-BB decreases systolic blood pressure through an increase in macrovascular compliance in rats// Am. J. Physiol., 1997; 273(4): H1719-H1726.
7. Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure// Am. J. Physiol., 2000; 279(4): H1999-H2005.
8. Manolis A., Beldekos D., Handanis S., et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on regression and arrhythmogenic property//Am. J. Hypertens., 2000; 11(6 Pt 1): 640-648.
9. Mottram P., Shige H., Nestel P. Vitamin E improves arterial compliance in middle-aged men and women//Atherosclerosis, 1999; 145(2): 399-404.
10. Mounier-Vehier C., Bernaud C., Carrif A, et al. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release// Am. J. Hypertens., 1998; 11(4 Pt 1): 478-486.

*Поступила 25/12-2003***MEDI.RU****ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения.
Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

- Подробные иллюстрированные описания, подборки статей о препаратах.
- Монографии ведущих специалистов – полный текст в электронном виде.
- Самая свежая информация от 80 компаний-производителей.
- Развернутая информация о новых лекарствах к моменту выхода на рынок.
- 30 медицинских журналов on-line. Полнотекстовые статьи.
- Календарь выставок и конференций.
- Тематические разделы для врачей – специалистов.
- Анонсы новой медицинской техники и оборудования.

Адрес в Интернет – <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

- Фармацевтические компании
- Организаторов медицинских конференций и конгрессов
- Медицинские общества и ассоциации
- Издателей медицинской периодики

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru