

ВЛИЯНИЕ РИЛМЕНИДИНА, МЕТОПРОЛОЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА НА ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛАТАЦИЮ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

М.Ю. Сметанин, Л.Т. Пименов

Кафедра поликлинической терапии (зав. — проф. Л.Т. Пименов) Ижевской государственной медицинской академии, Республиканский клиничко-диагностический центр (главрач — С.П. Кривилева), г. Ижевск

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) осложняет течение климактерического периода более чем у 50% женщин, достигших менопаузы [5]. Особенности АГ во время перименопаузы определяются преобладанием симпатического тонуса в сочетании с нарушением чувствительности периферических тканей к инсулину, формирующимся на фоне дефицита эстрогенов [2], с последующим развитием метаболического синдрома (МС) [3, 6].

Антигипертензивные препараты центрального действия, воздействующие на симпатическое звено регуляции, первоначально были созданы с учетом роли гипер-активности симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе АГ. Однако их применение со временем стало менее широким, что было связано с неблагоприятным спектром побочных эффектов, обусловленных возбуждением α_2 -адренорецепторов [4]. В последнее десятилетие в качестве относительно нового поколения данной группы гипотензивных средств были предложены селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов. К их числу относят препарат рилменидин (EGIS, Венгрия). Обладая всеми преимуществами симпатонингибции, указанная группа лишена побочных эффектов за счет селективности и отсутствия нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы [8].

Цель исследования: изучение влияния острых эффектов рилменидина на параметры центральной гемодинамики, диастолическую функцию ЛЖ и эндотелийзависимую дилатацию (ЭЗВД) в сравнении с препаратами первого выбора для лечения АГ — метопрололом и гидрохлортиазидом.

В открытом неконтролируемом исследовании под наблюдением находились 36 женщин, больных АГ в сочетании с МС в постменопаузе. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с критериями ВНОК (2001) [15], а МС — с критериями ВОЗ (2000) [12]. Критериями включения в исследование являлись пол, возраст, документально подтвержденная АГ, за исключением вторичной (“офисное” АД, измеренное по общепринятым правилам, $\geq 140/90$ мм рт.ст.),

климактерический синдром (постмено-пауза), МС. Больные не имели сопутствующей патологии, приводящей к нарушению функции и структуры миокарда.

Средняя продолжительность АГ у обследованных составляла 15,1 $\pm$ 5,5 года. За неделю до начала исследования отменяли все антигипертензивные препараты (“отмывочный период”). Все пациенты методом случайной выборки были разделены на 3 группы по 12 человек. 1-я группа получала в остром тесте рилменидин в дозе 1 мг, 2-я — метопролол (EGIS) в дозе 50 мг и 3-я — гидрохлортиазид в дозе 25 мг. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД измеряли методом Короткова с вычислением среднего АД. Эхокардио-графическое исследование с оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ проводилось исходно с 9 до 11 часов и через 2 часа после перорального приема препаратов на пике их действия. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по следующим параметрам: размер левого предсердия (ЛП), фракция выброса (ФВ), размер ЛЖ в систоле (КСР), размер ЛЖ в диастоле (КДР), толщина задней стенки (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастоле, диаметр корня аорты (Ао), конечный систолический объем ЛЖ (КСО), конечный диастолический объем ЛЖ (КДО), ударный объем крови (УО), систолический индекс (СИ). Для сравнения были изучены показатели правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ). Расчет ФВ ЛЖ и его объемов в систоле (КСО) и диастоле (КДО), записанных из верхушечной четырехкамерной позиции, выполняли по методу Simpson [11]. С целью изучения диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость трансмитрального потока в фазе раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_e), максимальную скорость трансмитрального потока в фазе систолы предсердий (V_a), их соотношение (V_e/V_a) и время замедления пика раннего наполнения ЛЖ (DT). Кроме того, регистрировали время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИВР), рассчитываемое как величина промежутка от момента

Динамика АД и ЭЗВД в процессе острых лекарственных тестов

Показатель	Альбарел (n=12)			Гипотиазид (n=12)			Эгиллок (n=12)		
	исходно	через 2 ч	p	исходно	через 2 ч	p	исходно	через 2 ч	p
САД	157,3 6,6	142,1 1,6	< 0,05*	149,7 3,2	139,0 3,5	< 0,05*	164,2 4,9	152,6 1,2	< 0,05*
ДАД	96,6 2,1	90,9 1,4	< 0,05*	94,9 1,2	91,0 1,3	< 0,05*	92,6 1,7	86,6 1,4	< 0,05*
АД ср.	119,2 3,3	108,0 3,7	< 0,05*	113,2 1,9	107,0 1,4	< 0,05*	116,5 2,8	108,6 1,8	< 0,05*
ЭЗВД, %	11,2 0,9	15,0 0,8	0,01	11,3 0,8	11,5 0,77	> 0,05	12,4 0,8	12,9 0,7	> 0,05

* Различия достоверны при $p < 0,05$. То же в табл. 2 и 3.

окончания аортального до начала трансмитрального кровотока на доплеровском спектре [6]. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek [10]. Эндотелиальную функцию оценивали по динамике ЭЗВД (прирост диаметра плечевой артерии после манжеточной пробы в %) с помощью ультразвукового сканера высокого разрешения (Aloka-4000, линейный датчик — 7,5 МГц). Не менее чем за 12 часов до исследования исключалось курение, а в течение суток - употребление алкоголя и напитков, содержащих кофеин. Все исследования проводились с письменного согласия пациентов.

Статистическую обработку данных, выраженных в виде М ± m, производили по методам вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Для проверки гипотезы о различиях между значениями показателей до и после острого лекарственного теста применяли непараметрический критерий U Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Прием рилменидина, метопролола или гидрохлортиазида в условиях острого теста вызвал достоверное снижение САД на 15,2 (9,7%), 11,6 (7,1%) и 10,7 (7,1%) мм рт.ст., ДАД - на 5,7 (5,9%), 6,0 (6,5%) и 3,9 (4,1%) мм рт.ст. (табл. 1). Следовательно, наибольшее снижение среднего АД (на 11,2 мм рт.ст.), рассчитываемого по формуле $ДАД + [(САД - ДАД)/3]$ [15], отмечалось у пациентов, принявших рилменидин. У пациентов после назначения метопролола или гидрохлортиазида среднее АД снизилось соответственно на 7,9 и 6,2 мм рт.ст. Статистически достоверная динамика ЭЗВД прослеживалась только у пациентов, принявших рилменидин (табл. 1, $p = 0,01$), что свидетельствовало о его положительном влиянии на эндотелиальную функцию. Метопролол или гидрохлортиазид не вызывали значимого прироста диаметра плечевой артерии, что указывало на отсутствие их влияния на потенцирование синтеза оксида азота (NO) при однократном приеме.

Динамика эхокардиографических показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, представлена в табл. 2. Уве-

личение ФВ с 62,0 до 67,7 % и УО с 64,8 до 70,7 мл ($p < 0,05$) отмечалось в группе пациентов, принимавших рилменидин (на пике действия препарата). Гидрохлортиазид в условиях острого теста не оказывал статистически значимого влияния на ФВ, а метопролол, напротив, вызывал незначительное снижение ФВ ($p > 0,05$), что можно объяснить определенным отрицательным инотропным эффектом, присущим вообще β-адреноблокаторам. С учетом того, что ФВ и УО занимают центральное место в оценке систолической функции ЛЖ, для ее коррекции, по-видимому, можно рекомендовать рилменидин.

Вместе с тем влияние рилменидина, метопролола или гидрохлортиазида на диастолическую функцию ЛЖ в условиях острого лекарственного теста существенно различалось (табл. 3). Так, рилменидин существенно и достоверно влиял на скорость и раннего, и позднего диастолического наполнения ЛЖ (после курса терапии показатели V_e и V_a изменялись соответственно на 31% и 27%) и примерно в такой же степени - на длительность ВИБР ЛЖ. Показателем пассивной диастолической растяжимости ЛЖ, согласно литературным данным [1], является DTe - время замедления потока в ранней фазе диастолы. Данный параметр существенно и достоверно увеличивался (в среднем - на 25%) только в группе пациентов, принимавших метопролол, причем в сочетании с достоверным повышением на 16% значения ATe - второй компоненты показателя пиковой скорости раннего диастолического наполнения. Гидрохлортиазид существенно и достоверно влиял на скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_e), увеличивая ее на 10,6%. Известно, что нарушение диастолической функции ЛЖ рассматривается как одно из самых ранних поражений сердца при АГ, а выраженная степень нарушения диастолической функции проявляется застоем крови в малом круге кровообращения или даже отеком легких [7, 13]. Данные исследования трансмитрального диастолического кровотока в условиях острого теста, показали, что только рилменидин ока-

Таблица 2

**Динамика структурно-функционального состояния миокарда у больных АГ
в ходе острых лекарственных тестов**

Показатели	Альбарел (n=12)		Гипотиазид (n=12)		Эгилок (n=12)	
	возраст —52,0 7,6 года		возраст —54,8 5,4 года		возраст —56,6 8,2 года	
	исходно	через 2 ч	исходно	через 2 ч	исходно	через 2 ч
ЛП, см	3,4 0,2	3,35 0,13	3,50 0,05	3,45 0,12	3,54 0,12	3,47 0,11
ЛЖ КДР, см	4,9 0,2	4,89 0,21	4,84 0,17	4,83 0,17	4,91 0,14	5,11 0,34
ЛЖ КСР, см	2,9 0,07	2,96 0,05	3,22 0,08	3,20 0,06	2,97 0,14	3,12 0,31
ЛЖ ЗС, см	1,4 0,06	1,35 0,04	1,25 0,02	1,24 0,05	1,39 0,07	1,37 0,08
МЖП, см	1,3 0,05	1,33 0,04	1,25 0,02	1,24 0,01	1,39 0,07	1,37 0,07
ЛЖ ММ, г	275,0 25,0	275,0 25,0	239,0 15,0	239,0 15,0	275,0 14,0	275,0 14,0
ЛЖ ФВ, %	62,0 2,3	67,7 0,7*	63,2 1,65	64,3 0,27	65,2 3,5	63,0 1,05
ПП, см	3,35 0,15	3,35 0,13	3,36 0,32	3,33 0,29	3,51 0,11	3,55 0,06
ПЖ, см	2,31 0,15	2,33 0,13	2,57 0,14	2,52 0,12	2,41 0,09	2,42 0,06
АО, см	3,18 0,07	3,21 0,09	3,34 0,19	3,31 0,17	3,39 0,14	3,36 0,13
УО, мл	64,8 1,7	70,7 1,5*	71,8 4,5	68,3 4,6	83,4 12,7	78,2 9,8

Таблица 3

**Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у больных АГ
в ходе острых лекарственных тестов**

Показатели	Альбарел (n=12)		Гипотиазид (n=12)		Эгилок (n=12)	
	исходно	через 2 ч	исходно	через 2 ч	исходно	через 2 ч
Ve, м/с	1,01 0,08	0,68 0,05*	0,73 0,03	0,81 0,02*	0,59 0,05	0,61 0,06
Va, м/с	0,98 0,07	0,68 0,10*	0,76 0,05	0,77 0,04	0,67 0,04	0,76 0,09
Ve/Va	1,13 0,02	1,19 0,01*	0,95 0,03	1,10 0,05*	0,90 0,11	0,84 0,14
IVRT, м/с	123,0 6,3	80,0 16,4*	114,0 5,8	104,0 6,7	132,0 10,0	122,0 11,0
АТе, м/с	109,0 11,6	129,0 16,9	121,0 1,9	143,0 21,0	123,0 6,9	143,0 6,2*
ДТе, м/с	193,0 25,0	206,0 41,0	136,0 25,0	145,0 27,0	145,0 13,0	182,0 17,0*
ЕТе, м/с	306,0 27,0	336,0 53,0	256,0 28,0	330,0 29,0	268,0 30,0	340,0 33,0
АТа, м/с	112,0 9,3	109,0 30,3	104,0 13,7	106,0 15,9	104,0 13,7	106,0 15,9
ДТа, м/с	209,0 18,5	142,0 26,0	182,0 23,0	145,0 5,1	192,0 26,0	155,0 5,1
ЕТа, м/с	321,0 27,0	251,0 55,0	288,0 29,1	256,0 15,4	296,0 33,1	262,0 15,4
ЕТ, м/с	627,0 24,0	586,0 98,0	546,0 47,0	591,0 41,0	563,0 58,0	601,0 46,0

Примечание: Ve — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ), Va — позднего наполнения, АТе — время ускорения диастолического потока крови в ранний период диастолы, ДТе — время замедления потока в ранней фазе диастолы, ЕТе — длительность периода раннего наполнения ЛЖ, АТа — время ускорения диастолического потока в фазе предсердной систолы, ДТа — время замедления потока, ЕТа — длительность фазы позднего наполнения ЛЖ, ЕТ — общая продолжительность диастолы, IVRT — период изоволюметрического расслабления ЛЖ.

зывает положительное влияние на скорость и раннего, и позднего наполнения ЛЖ. Полученные результаты уточняют механизмы гипотензивного эффекта сравниваемых препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Рилменидин, метопролол и гидрохлортиазид в условиях острого теста приводят к достоверному снижению систолического, диастолического и среднего артериального давления, наиболее выраженному при приеме рилменидина. Выявлено закономерное увеличение показателей эндотелийзависимой вазодилатации на фоне приема рилменидина. Последний, в отличие от метопролола и гидрохлортиазида, также вызывал достоверное увеличение ФВ и УО.

2. Влияние сравниваемых препаратов на параметры диастолической функции левого желудочка также различалось. Рилменидин оказывал достоверное положительное воздействие на скорость и раннего, и позднего диастолического наполнения, период изоволюметрической релаксации левого желудочка. Самое выраженное влияние на показатель замедления тока крови в ранней фазе диастолы установлено при приеме метопролола. Гидрохлортиазид в большей мере оказывал положительный эффект на скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: руководство

для врачей. - СПб., 1999.

2. Грацианский Н.А. //Кардиология.- 1996.- № 6.-С.4-18.

3. Мазур Н.А. Гипертоническая болезнь: индивидуальный подход к выбору терапии. Русский медицинский журнал, том 5, № 9; 1997.

4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2001; 7 (1 приложение): 1-16.

5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония. Артериальная гипертензия. 2002; 8: 20-25.

6. Шаваров А.А., Кашерининов Ю.Р., Мамонтов О.В. и соавт. // Артериал. гипертензия.- 2002.- № 8.-С. 4.

7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. - М., 1993.

8. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J.// J. Pharmacol Exp. Ther.- 1984.-Vol. 230.-P. 232-236.

9. Calhoun D.A., Oparil S. //Cardiol Rev.- 1998.- № 6.-С. 356-363.

10. Devereux R.B., Reichek N. //Circulation.- 1977.-Vol. 55.-P.613-618.

11. Hanson L. Left ventricular hypertrophy. High blood pressure 1993; 2 (Suppl. 1): 2-4.

12. Mark A.L. // Hypertension.- 1990.-Vol. 8.-P. 67-75.

13. Schenck-Gustafsson K. // Eur Heart J.- 1996.Vol.17.-P.2-8.

14. Shiller N.B. //Circulation.- 1991.-Vol. 84.-P. 1-280.

15. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. / J. Gynecol Endocrinol.- 1997/- Vol.5.-P. 341-355.

16. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and

treatment of high blood pressure. The JNC VII report. J.A.M.A. 2003;289:2560-2572.

Поступила 31.08.04.

EFFECT OF RILMENIDINE, METOPROLOL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE ON FUNCTION OF LEFT VENTRICLE AND ENDOTHELIUM DEPENDENT VASODILATATION IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSE

M.Yu. Smetanin, L.T. Pimenov

S u m m a r y

Estimation the effect of selective agonist of 11-imidasolin receptors rilmenidine (albarel), β_1 -adrenoblocker metoprolol (egilok) and hydrochlorothiazide on parameters of central hemodynamics, diastolic function of left ventricle and endothelium — dependent vasodilatation was performed. Acute medicinal tests are performed in 36 women with arterial hypertension of I and II degree in combination with metabolic syndrome in postmenopause. It is established that all three medications decreased systolic, diastolic and average arterial pressure and had effect on both periods of diastolic filling of left ventricle. At the same time significant differences in their action are revealed: rilmenidine had more effect on isovolumetric relaxation, metoprolol had effect on DTe parameters reflecting passive extension of left ventricle, hydrochlorothiazide had effect on diastolic transmitral blood flow in fast filling phase.

УДК 616. 61 - 006. 6 (470.43)

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПОЧКИ У ЖИТЕЛЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

О.В. Журкина, О.А. Шалгин

Кафедра урологии (зав. - проф. М.Б. Пряничникова) Самарского государственного медицинского университета

В большинстве стран мира и в России прослеживается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе опухолями почек [3, 4]. В нашей стране доля рака почек в структуре онкоурологической заболеваемости равна 3,5% и занимает третье место после рака предстательной железы (5,4%) и мочевого пузыря (4,4%). У мужского населения России рак почек составляет 3,5%, у женщин - 2,6%. В странах СНГ эти данные значительно ниже и колеблются у мужчин от 1,4 до 2,7%, а у женщин - от 1,4 до 1,8%.

Максимальная заболеваемость у мужчин отмечена в возрасте 70 лет и старше, а у женщин - от 60 до 69 лет [1]. В этой связи изучение динамики заболеваемости злокачественными опухолями в различных областях и регионах нашей страны является весьма актуальной задачей, так как анализ динамики частоты злокачественных новообразований служит основой для прогнозирования уровня заболеваемости [3, 5].

По данным медицинского центра управления делами президента РФ за 1991-1995 гг., заболеваемость раком почек имеет