

В группе контроля у большинства больных (86%) наблюдалось увеличение экскреции альбумина с мочой, у 4-х пациентов развилась стойкая ПУ. У одного пациента диагностирована ХПН I стадии.

Полученные результаты согласуются с данными многоцентрового исследования DiNAS [6].

Выводы: Проспективное наблюдение за пациентами, проводившими ежегодные курсы лечения сулодексидом в течение 7 лет, позволяет сделать выводы о нефропротективном эффекте препарата, уменьшении МАУ вплоть до исчезновения, отсутствии симптомов ХПН.

Роль ИАПФ в первичной профилактике ХСН у больных АГ.

Силакова В.Н., Смоленская О.Г.

Раннее выявление повреждения сердца при АГ и применение лекарственных препаратов для предупреждения прогрессирования гипертрофии миокарда ЛЖ, развития ремоделирования ЛЖ и профилактики ХСН – одна из основных задач современной гипертензиологии.

Ингибиторы АПФ являются одной из многочисленных и активно развивающихся групп гипотензивных препаратов (4, 8, 9, 12). Обусловлено это тем, что все представители этой группы лекарственных средств приводят к достоверному снижению уровня систолического и диастолического АД и обладают достаточно выраженными органопротективными свойствами. Но эти препараты имеют отличия по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам (период полувыведения, длительность действия, соотношения пиковой и остаточной концентрации, гидро- и липофильности) (4, 12).

Особенности фармакодинамики ЛП в зависимости от способности растворяться в жирах или в воде активно изучаются в последние годы. Большинство исследований этого плана посвящено действию БАБ (2). Доказано, что именно липофильные БАБ обладают выраженными органо-протективными свойствами и, поэтому, именно эти препараты (метопролол, карведилол) рекомендованы для лечения больных ХСН (7). В общем виде сложилось мнение, что липофильные лекарственные препараты лучше проникают в паренхиматозные органы и этим самым обеспечивают более выраженный органо-протективный эффект.

Исследований подобного плана в отношении ИАПФ значительно меньше. В связи с тем, что группа препаратов ИАПФ насчитывает более 15 лекарственных веществ с определенными различиями в фармакодинамике и фармакокинетике, и они широко применяются для лечения АГ и ХСН, вопросы особенностей органопротекции в зависимости от липо- и гидрофильности при прочих равных условиях (отношения Т/П, период полувыведения и т.д.) остаются актуальными и требуют дальнейшего уточнения.

В нашем исследовании произведена попытка выявить особенности действия гидрофильного и липофильного ингибиторов АПФ на процессы ремоделирования ЛЖ и толерантность к физической нагрузке, как ранних предикторов развития хронической сердечной недостаточности, при условии хорошего контроля этими препаратами уровня АД и достижения целевых показателей АД. То есть выявить наиболее выраженные кардиопротективные свойства у отдельных представителей ингибиторов АПФ

Материал и методы

В исследовании приняли участие 79 мужчин с АГ I-II степени, в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст $39,81 \pm 7,85$), сосудистым риском 1-3 (средний риск ССО $2,25 \pm 0,68$). Критериями включения, кроме наличия у пациента АГ I-II, являлись отсутствие лечения или неэффективное лечение – без достижения целевых цифр АД. В исследование не включались пациенты с осложненной или злокачественной АГ, с любыми формами ИБС, с нарушениями ритма,

требующими назначения антиаритмиков, с сердечной недостаточностью выше I ФК по NYHA, с указанием на непереносимость ИАПФ в анамнезе, с выраженными нарушениями функции печени и/или почек (более I степени), с сахарным диабетом I и II типа, тиреотоксикозом, гипотиреозом.

Все больные подписали информированное согласие на включение в исследование. Работа была рассмотрена и одобрена на заседании ЛЭК УГМА.

Тем пациентам, которые до включения в исследование принимали антигипертензивные препараты, вся предыдущая гипотензивная терапия отменялась на 2 недели («washing-up period»), и ситуационно рекомендовался нифедипин короткого действия по 10 мг сублингвально.

Далее, методом случайных чисел, все они были разделены на 2 группы в зависимости от препарата воздействия на АД. Для решения поставленной задачи было выбрано 2 представителя группы ИАПФ, обладающих различными фармакокинетическими характеристиками:

1 группа больных (40 человек) получала лизиноприл (диротон, фирма «Гедеон Рихтер», Венгрия) – гидрофильный препарат длительного действия, период полувыведения 7-9 часов, содержит карбоксильную группу;

2 группа больных (39 человек) получала фозиноприл (моноприл, фирма «Bristol-Myers Squibb», США) – высоколипофильный препарат длительного действия, период полувыведения 12-14 часов, содержит фосфорильную группу.

В процессе лечения к ингибитору АПФ, при необходимости, добавлялся диуретик гидрохлортиазид (гипотиазид, фирма «Sanofi-Synthelabo», Венгрия) в дозе 12,5 или 25 мг ежедневно.

Исходная клиническая характеристика групп наблюдения представлена в таблице 1.

Исходная клиническая характеристика групп наблюдения

Показатель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 39)
Возраст, лет	39,80±7,62*	39,82±8,18*
Длительность ГБ, лет	4,70±3,59*	5,68±4,80*
ГБ I, n (%)	34 (85%)	31 (79,49%)
ГБ II, n (%)	6 (15%)	8 (20,51%)
Средний риск ССО	2,35±0,56*	2,12±0,78*
ИМТ, кг/м ²	27,26±3,42*	28,21±3,87*
ОХ, моль/л	5,68±0,91*	5,97±1,15*
Ингибитор АПФ, мг/сут	11,00±3,04*	12,82±4,41*
Гипотиазид, мг/сут	4,38±9,19	6,41±9,46

* $p_{1-2} > 0,05$

Курс лечения продолжался 24 недели, клинический осмотр пациентов проводился 1 раз в 2 недели в течение первого месяца наблюдения (для титрования дозы гипотензивной терапии), а затем – 1 раз в 4 недели; инструментальные исследования (СМ АД и ЭКГ, ЭХОКГ, ВЭМ) были проведены в начале и конце наблюдения. Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводилось при помощи портативного аппарата «Кардиотехника 4000» (Россия, Санкт-Петербург). Измерения АД осуществлялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут – в ночное время (большая частота измерений приводит к нарушению сна, что сказывается на достоверности результатов) (6).

Исследование параметров центральной гемодинамики осуществлялось методом трансторакальной ЭХОКГ на аппарате Aloka SSD-630 (Япония) с доплеровской приставкой U6R-38 по стандартной методике. Оценивались следующие показатели: конечный систолический и конечный диастолический

размеры (КСР и КДР) в сантиметрах; конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО), а также ударный объем ЛЖ в миллилитрах; толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в конце диастолы в сантиметрах. Рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reicheck (1997) в граммах (1, 11) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в г/м^{2,7}:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$$

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{рост (м)}^{2,7}$$

Диагностика гипертрофии левого желудочка имеет большое значение, поскольку определяет тактику лечения и прогноз при ГБ. Известно, что наличие ГЛЖ у больных АГ более чем вдвое увеличивает риск развития ССО и смерти (1). Применение индекса ММЛЖ позволяет одинаково хорошо выявлять гипертрофию ЛЖ при нормальной массе тела и при ожирении. Существует несколько способов индексации ММЛЖ: вычисляется отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), к росту, к росту в степени 2,7, а также к ППТ идеальной фигуры соответствующего роста (ППТид.). Мы в своей работе использовали третий вариант, так как он является оптимальным для выявления ГЛЖ у пациентов с избыточной массой тела (10,11), а среднее значение ИМТ участников исследования находилось в рамках от 25 до 30 кг/м².

Толерантность к физической нагрузке у пациентов, включенных в исследование, оценивалась с помощью непрерывной, ступенчато возрастающей ВЭМ-пробы до общепринятых критериев ее прекращения – достижения субмаксимальной ЧСС (ВОЗ, 1973).

Статистический анализ производили с использованием статистического пакета программ SPSS 10.0. Достоверность отличий средних величин определяли по парному критерию t Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Количественные параметры и их различия представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Традиционные разовые измерения не всегда отражают истинное АД. В-первых, с 40-х годов известен феномен «белого халата», описанный Ауман и Goldshin, распространенность которого в популяции довольно высока. Эффект тревожного ожидания с повышением АД отмечается как у части пациентов с АГ, так и у людей, у которых вне врачебного кабинета АД нормализуется. Во-вторых, разовые измерения не дают представления о суточных колебаниях АД, об уровне ночного снижения АД. В-третьих, не позволяют в должной мере оценить антигипертензивную эффективность препаратов (6). При осмотре пациентов, включенных в исследование, средние цифры офисного АД в группах наблюдения ($149,76 \pm 10,78$ и $151,68 \pm 11,26$ соответственно, $p > 0,05$) были несколько выше средних показателей дневного АД по результатам СМ.

Достоверное снижение АД на фоне лечения диротонем и моноприлом подтверждено СМ АД (таблица 2).

Как видно из таблицы, исходные показатели суточного мониторирования в группе 1 практически не отличались от аналогичных в группе 2, все различия недостоверны. То же самое можно сказать и о цифрах СМ АД через 24 недели лечения: нет достоверных отличий в двух представленных группах. Прием гипотензивных препаратов в каждой из групп привел к значительным положительным изменениям: дневное САД в группе диротона снизилось на 11%, в группе моноприла – на 11,7%, дневное ДАД – на 5,9% и 6,9% соответственно. Следует отметить достоверное, более выраженное, снижение ночного САД на фоне приема моноприла. Ночью уровень САД уменьшился в группе 1 на 9,3%, в группе 2 – на 11,5% ($p < 0,05$), уровень ДАД – на 2,5% и 2,3% соответственно ($p > 0,05$).

**Изменение показателей СМАД на фоне 24-недельного лечения
различными ИАПФ**

	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=39)
Препарат	Диротон	Моноприл
Исходный уровень АД:		
САД днем, мм. рт. ст.	143,68±9,78*	147,86±15,62*
ДАД днем, мм. рт. ст.	88,47±10,67*	86,46±10,68*
САД ночью, мм. рт. ст.	123,42±11,49*	122,95±19,83*
ДАД ночью, мм. рт. ст.	72,16±12,72*	69,81±8,50*
Уровень АД через 24 недели лечения:		
САД днем, мм. рт. ст.	127,85±7,65*	130,50±8,56*
ДАД днем, мм. рт. ст.	83,23±6,83*	80,50±7,75*
САД ночью, мм. рт. ст.	112,00±12,08*	108,75±7,50*
ДАД ночью, мм. рт. ст.	70,36±8,72*	68,19±7,13*

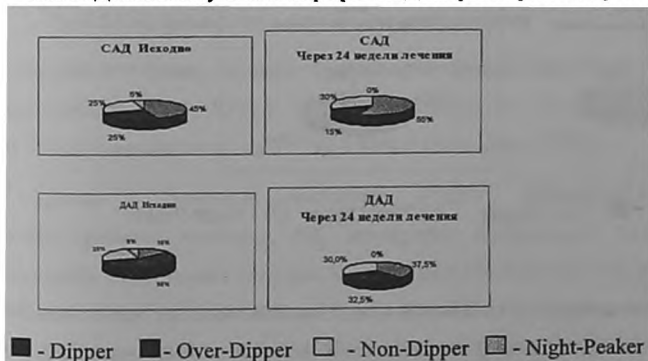
* $p_{1-2} > 0,05$

Таким образом, мы подтвердили хороший, статистически достоверный, гипотензивный эффект различных ИАПФ, который не зависит от особенности гидро- и липофильности и является группоспецифическим эффектом.

Большое значение в определении прогноза течения АГ и развития острых (ТИА, ИИ, ИМ) и хронических (ХСН) осложнений играет тип суточного профиля АД. В нашем исследовании у пациентов с АГ из трех патологических типов суточного профиля АД чаще встречались типы *over-dipper* и *non-dipper*. *Night-peaker* – самый неблагоприятный тип суточной кривой, когда показатели АД в ночное время превышают дневные, был зарегистрирован до начала лечения у 2 пациентов в группе принимавших диротон. «Овер-дипперы» имеют потенциально высокий риск развития гипоперфузионных осложнений со

стороны миокарда и головного мозга, у них чаще наблюдаются безболевая ишемия миокарда и эпизоды нарушения мозгового кровообращения. Недостаточное ночное снижение АД у «нон-дипперов» ассоциировано с более высоким риском осложнений, с поражением органов-мишеней, с синдромом апное во сне. У «найт-пикеров», помимо сосудистых осложнений, чаще развивается ХСН (6, 12). В группе принимавших диротон после 6 месяцев лечения количество «дипперов» при оценке САД увеличилось с 18 (45%) до 22 (55%) человек, т.е. на 10%. Количество «овер-дипперов» уменьшилось на 10%, с 10 (25%) до 6 (15%) пациентов. На 5% возросло количество пациентов в группе «нон-дипперов». Все изменения типов кривых при анализе систолического АД не достоверны ($p>0,05$). При анализе ДАД произошли достоверные ($p<0,05$) положительные изменения с двумя группами: группа «дипперов» увеличилась в 2,5 раза – с 6 (15%) до 15 (37,5%), и количество пациентов-«овер-дипперов» уменьшилось с 22 (55%) до 13 (32,5%), т.е. снизилось на 22,5%. На 5% возросло количество пациентов в группе «нон-дипперов», с 10 (25%) до 12 (30%) пациентов ($p>0,05$). Как при оценке САД, так и анализе ДАД, на фоне приема диротона исчезли больные, имеющих профиль АД «найт-пикер». (Рис. 1).

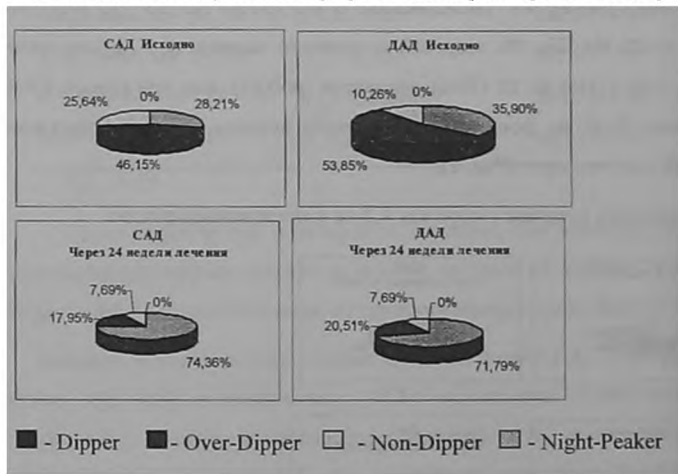
Рис. 1. Динамика суточного профиля АД на фоне приема диротона.



Прием моноприла в течение 24 недель достоверно ($p < 0,05$) улучшил суточный профиль САД: количество «дипперов» увеличилось почти в 3 раза, с 11 (28,21%) до 29 (74,36%) человек, т.е. на 46,15%, количество «овер-дипперов» уменьшилось в 2,5 раза: с 18 (46,83%) до 7 (17,95%), или на 28,88%, а количество «нон-дипперов» уменьшилось с 10 (25,64%) до 3 (7,69%). При оценке ДАД число «дипперов» возросло с 14 (35,90%) до 28 (71,79%), количество «овер-дипперов» снизилось с 21 (53,85%) до 8 (20,51), изменения достоверны, ($p < 0,05$). Группа «нон-дипперов» уменьшилась на 1 человека, с 4 (10,26%) до 3 (7,69%), изменение не достоверно, $p > 0,05$ (рис 2).

Т.о., положительные изменения при оценке суточного профиля АД выявлены в обеих группах, но более достоверные и существенные изменения чаще встречались при приеме моноприла.

Рис.2. Динамика суточного профиля АД на фоне приема моноприла.



При проведении УЗИ сердца на старте исследования грубых отклонений от нормальных показателей у пациентов обеих групп не было выявлено. Это связано, по-видимому, с тем, что все обследованные имели не очень большой

стаж АГ (в среднем $5,18 \pm 4,22$ лет), 82,28% имели АГ I степени, т.е. повышение АД не более 160/100 мм рт.ст., и никто из включенных в исследование не имел клинических проявлений ХСН. Тем не менее, через 6 месяцев применения ингибиторов АПФ основные показатели ЭХОКГ, отражающие процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, претерпели некоторые изменения (таблица 3).

Таблица 3

Показатель	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=39)	
	Исходно	24 недели лечения	Исходно	24 недели лечения
КСР, см	$2,84 \pm 0,55$	$2,91 \pm 0,37$	$2,96 \pm 0,32$	$2,78 \pm 0,32^*$
КДР, см	$4,93 \pm 0,45$	$4,89 \pm 0,41$	$5,04 \pm 0,42$	$4,91 \pm 0,33^*$
ТМЖП, мм	$9,82 \pm 1,01$	$9,93 \pm 1,02$	$10,29 \pm 0,98$	$9,03 \pm 1,75^*$
ТЗСЛЖ, мм	$10,05 \pm 0,90^*$	$9,54 \pm 0,85^*$	$10,21 \pm 1,15$	$9,19 \pm 2,33^*$
ММЛЖ, г	$207,35 \pm 40,04$	$200,85 \pm 43,14$	$225,04 \pm 42,39$	$190,51 \pm 39,80^*$
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	$44,89 \pm 10,34$	$44,48 \pm 9,43$	$49,42 \pm 8,87$	$41,78 \pm 8,21^*$
Е/А	$0,90 \pm 0,31$	$0,82 \pm 0,21$	$1,28 \pm 0,31$	$1,18 \pm 0,21$

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Как видно из таблицы, процесс обратного ремоделирования в группе 1 выражен незначительно: КСР, КДР и ТМЖП изменились на 1%, ТЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ уменьшились – на 5,07%, 3,14% и 1% соответственно.

В группе 2 основные показатели ЭХОКГ, отражающие процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, претерпели достоверные положительные изменения. Сократились размеры ЛЖ: КСР на 6,1%, КДР на 2,6%, уменьшилась толщина стенок ЛЖ: ТМЖП на 12,24%, ТЗСЛЖ на 10%. снизились ММЛЖ и ИММЛЖ, на 15,34% и 15,46% соответственно. Диастолическая дисфункция ЛЖ – ранний признак ХСН, характерный для АГ. Исходно диастолическая

функция ЛЖ в 1 группе больных была несколько хуже, чем во 2, отношение скоростей трансмитральных потоков составляло $0,90 \pm 0,31$, против $1,28 \pm 0,31$ (группа монорила). Через 6 месяцев лечения этот показатель недостоверно уменьшился еще на 9% в группе 1 за счет увеличения скорости трансмитрального потока во время систолы предсердий. Во 2 группе этот показатель снизился на 7,8%, оставаясь в пределах нормы.

Толерантность к физической нагрузке – один из показателей, характеризующих развитие ХСН. Раннее доклиническое выявление симптомов ХСН и возможное предотвращение развития этого грозного осложнения АГ очень важно для сохранения качества и продолжительности жизни гипертоников. Поэтому выявление особенностей влияния различных ингибиторов АПФ на толерантность к физической нагрузке на ранних стадиях лечения, до появления клинических признаков ХСН, представляет большой клинический интерес.

В таблице 4 представлены данные ВЭМ, проведенной до и после 24-недельного приема ИАПФ.

Таблица 4

Изменение показателей ВЭМ на фоне лечения ИАПФ

Показатель	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=39)	
	Исходно	24 недели лечения	Исходно	24 недели лечения
Исходно САД	142,33±2,60	130,43±2,27*	145,20±10,46	126,54±2,64*
Исходно ДАД	96,33±2,04	89,13±1,81*	88,89±9,34	84,23±7,44*
Исходно ЧСС	76,83±2,21	78,32±1,17	79,04±8,07	76,07±7,98
работа, кдж	64,98±2,47	64,44±3,00	68,22±13,05	85,55±13,23*
Максим. САД	202,19±3,53	185,65±4,49*	210,00±18,19	188,08±23,28*
Максим. ДАД	102,19±2,27	100,00±1,82	103,33±13,59	90,77±11,64*

*p<0,05 по сравнению с исходными показателями

Гипотензивная терапия привела к улучшению реакции на физическую нагрузку, оставалась четкая гипертоническая реакция на высоте физической нагрузки.

В обеих группах наблюдения на фоне лечения достоверно снизились исходные значения САД и ДАД. Изменение других показателей ВЭМ было различным. На фоне лечения диуретиком достоверно улучшились средние значения исходных цифр САД и ДАД, они снизились на 8,36% и 7,47% соответственно. Аналогичные изменения в показателях АД выявлены на высоте физической нагрузки. Максимальное САД достоверно снизилось по отношению к уровню до лечения в среднем на 8,2%, максимальное ДАД снизилось лишь на 2%, различия недостоверны. Уровень выполненной физической нагрузки до достижения субмаксимальной ЧСС практически не изменился и имел небольшую тенденцию к снижению при нормальной исходной ЧСС.

На фоне приема моноприла динамика показателей имела более существенное значение. В начале проведения ВЭМ пробы САД было на 12,85% ниже, а ДАД на 5,24% ниже после 24 недель лечения по сравнению с исходными цифрами ($p < 0,05$). При окончании заключительной ВЭМ пробы уровень максимального САД при достижении субмаксимальной ЧСС снизился на 10,94% по сравнению с аналогичным показателем до начала лечения, а диастолическое АД уменьшилось на 12,16%, что достоверно отличается от соответствующего показателя в группе диуретона и исходной ВЭМ пробы в группе моноприла. Это, по-видимому, сказалось и на величине выполненной работы, $68,22 \pm 13,05$ кдж при первой ВЭМ пробе и $85,55 \pm 13,23$ кдж после лечения, $p < 0,05$. Лишь в этой группе отмечено достоверное повышение количества ступеней нагрузки, выполненных на велоэргометре.

Установленные отличия в динамике исследованных функциональных показателей ССС выявляют некоторые преимущества моноприла по сравнению с диуретиком в проявлении кардиопротективных свойств. Можно предполагать, что наиболее выраженное снижение ДАД, нормализация

суточного профиля АД с увеличением количества больших дипер, улучшение показателей ЭХО (обратное ремоделирование, уменьшение ММЛЖ, тенденция к уменьшению диастолической дисфункции ЛЖ) и ВЭМ (увеличение толерантности к физической нагрузке) могут свидетельствовать о более активном влиянии моноприла на состояние миокарда и толерантность к физической нагрузке по сравнению с диротонем.

В ряде исследований показаны органопротективные свойства диротона и моноприла (3, 5, 13), но в доступной нам литературе мы не встретили сравнительных исследований кардиопротекции при применении этих препаратов. Принципиальным отличием фармакокинетической характеристики этих ингибиторов АПФ является различная их растворимость в воде и жирах. Влияние различий в путях выведения (почечный для диротона и почечно-печеночный для моноприла) мы посчитали несущественным в данном исследовании, так как никто из больных не имел признаков почечной, печеночной и клинически значимой сердечной недостаточности.

Таким образом, в плане профилактики развития ХСН и улучшения толерантности к физической нагрузке у гипертоников наиболее рационально применение липофильных ингибиторов АПФ длительного действия.

Выводы

1. У больных АГ моноприл и диротон эффективно снижают артериальное давление.
2. При достижении целевых уровней АД кардиопротективный эффект ИАПФ различный.
3. Моноприл более эффективно нормализует суточный профиль АД, повышает толерантность к физической нагрузке и тормозит процессы ремоделирования ЛЖ по сравнению с диротонем.