

На правах рукописи

Силакова Вера Николаевна

**ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ
КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ
ИНГИБИТОРОВ АПФ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ I-II СТЕПЕНИ**

14.00.06 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и в Военно-медицинской службе Управления Федеральной службы безопасности России по Свердловской области

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Смоленская Ольга Георгиевна**

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор **Оранский Игорь Евгеньевич;**

доктор медицинских наук, профессор **Архипов Михаил Викторович**

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «10» апреля 2008 г. в «10⁰⁰» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2008 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Широкое распространение АГ среди взрослого населения земного шара является серьёзным поводом к дальнейшему изучению механизмов развития данной патологии, путей первичной и вторичной профилактики и лечения больных. В России распространённость артериальной гипертонии одна из самых высоких в мире: повышенное АД имеют 42,5 млн. человек, т.е. около 40% населения страны. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России продолжает расти, и существенный вклад в эту печальную статистику вносит АГ (ДАГ-1, 2000; Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ (2002-2008)»). Военнослужащие являются наиболее здоровой частью населения нашей страны, т.к. при заключении контракта для службы в силовых структурах все они проходят строгую военно-врачебную комиссию. Но, не смотря на это, тенденция роста больных АГ просматривается и среди военнослужащих: впервые выявленная АГ среди них превышает 5‰ ежегодно (А.Л.Раков, 1997, В.Б.Симоненко, 2002). В связи с этим вопросы раннего выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, на первом месте среди которых находится АГ, являются актуальными, т.к. дают возможность правильно организовать мероприятия по первичной профилактике развития ГБ (М.С.Кушаковский, 2002). Однако, не только уровень АД, но и другие факторы риска оказывают влияние на становление, течение и развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые этот вывод прозвучал в рамках Фрамингемского исследования. К основным факторам риска ССЗ в настоящее время относят: курение, наследственность, метаболические нарушения (избыточную массу тела, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе). На 17 Европейском конгрессе по АГ (Милан, 2007), МС введен в диагностику прогноза ССО как самостоятельный фактор риска, равный

СД. Раннее выявление и активное воздействие на модифицируемые ФР дает возможность проведения первичной профилактики развития АГ и всего сердечно-сосудистого континуума.

В настоящее время существует большое количество гипотензивных препаратов, но лишь тщательно подобранная дифференцированная терапия может привести к хорошим результатам лечения. В последние годы ингибиторы АПФ завоевали прочные позиции среди препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь среди лекарств для терапии АГ. Помимо высокой антигипертензивной активности и доказанной органопротективности их отличают хорошая переносимость и положительные метаболические эффекты. По новому стандарту ведения больных с АГ, принятому на 17 Европейском конгрессе по АГ, диуретики и БАБ, в связи с большим распространением МС, считаются препаратами ограниченного выбора для лечения АГ. Их сместили на последнее место, перечень лекарственных средств для лечения АГ выглядит так: ИАПФ, АРА, АК, диуретики, БАБ. Но ИАПФ отличаются друг от друга с позиций ФК и ФД (А.А.Куприна, Ю.Б.Белоусов, 2006). В связи с этим возможны некоторые особенности клинических эффектов различных ИАПФ при лечении пациентов с АГ.

Знание специфичности действия различных ингибиторов АПФ на ремоделированный миокард и толерантность к физической нагрузке позволит подобрать наиболее рациональный тип терапии.

Цель исследования

Выявить частоту встречаемости основных ФР ССЗ и уточнить особенности кардиопротективного действия различных по фармакокинетике и фармакодинамике ИАПФ у военнослужащих с АГ I-II степени.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту встречаемости основных ФР развития ССЗ у военнослужащих с АГ I-II степени среднего сосудистого риска.
2. Сравнить влияние различных по фармакокинетике и фармакодинамике ИАПФ на показатели СМ АД и ЭКГ у военнослужащих с АГ I-II степени.
3. Уточнить влияние каптоприла, лизиноприла и фозиноприла на показатели ремоделирования ЛЖ у военнослужащих с АГ I-II степени.
4. Сравнить влияние различных ИАПФ на толерантность к физической нагрузке по результатам велоэргометрии у военнослужащих с АГ I-II степени.

Научная новизна

Впервые по данным одномоментного исследования оценена частота встречаемости основных факторов риска ССЗ у военнослужащих по контракту с мягкой и умеренной АГ молодого и среднего возраста. Установлена большая встречаемость МС у военнослужащих с АГ.

Проведен анализ особенностей кардиопротективного действия различных ИАПФ в зависимости от фармакокинетики и фармакодинамики препаратов (длительности действия, путей выведения, липо- и гидрофильности).

Впервые показаны отличия кардиопротективного действия различных ИАПФ на процессы обратного ремоделирования миокарда ЛЖ при АГ, показаны особенности влияния изучаемых препаратов на суточный профиль АД и степень желудочковой эктопической активности у гипертоников со средним сосудистым риском.

Впервые проведено сравнение влияния различных ИАПФ на толерантность к физической нагрузке у военнослужащих с АГ I-II степени.

Дана сравнительная оценка возможности первичной профилактики ХСН в зависимости от гидро-липофильности и продолжительности действия различных ингибиторов АПФ.

Сделана попытка установить комплексные критерии (суточный профиль АД и желудочковые нарушения ритма при СМАД и ЭКГ, наличие признаков ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ при ЭХОКГ) для дифференцированной терапии АГ различными ингибиторами АПФ.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволяют сориентировать практических врачей на тщательное выявление ФР развития ССЗ у военнослужащих с АГ, особенно компонентов МС. Частое выявление нарушений углеводного обмена при нормальных показателях гликемии натощак требует проведения орального ГТТ всем больным АГ, особенно при наличии других признаков МС.

В связи с частым выявлением МС препаратами первого выбора для лечения больных АГ должны быть ИАПФ, как лекарственные средства с положительными метаболическими эффектами.

На фоне практически одинакового положительного действия на уровни АД как днем, так и ночью, наиболее выраженным кардиопротективным эффектом обладают липофильные ИАПФ, они лучше нормализуют суточный профиль АД, сильнее влияют на процессы обратного ремоделирования миокарда ЛЖ и способствуют уменьшению различных желудочковых нарушений ритма по сравнению с гидрофильными. Именно липофильные ИАПФ следует предпочтительно назначать для первичной и вторичной профилактики ХСН больным АГ. Период полувыведения препарата при адекватном приеме в течение суток не влияет на кардиопротективный эффект и показатели СМАД.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов ВМС УФСБ России по Свердловской

области, ООО «ГБ №41», ГКБ №40. Используются в лекционном материале и при проведении практических занятий со студентами 4, 5, 6 курсов лечебно-профилактического факультета УГМА, при подготовке врачей-интернов и клинических ординаторов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У военнослужащих молодого и среднего возраста с АГ I-II степени и средним сосудистым риском из основных ФР чаще выявляются следующие: отягощенная наследственность, избыточная масса тела, повышение ОХС и нарушение углеводного обмена; метаболический синдром установлен у 30% пациентов.
2. По данным СМАД не выявлено достоверных преимуществ среди ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, фозиноприл) по влиянию на динамику АД.
3. Липофильные ИАПФ (каптоприл и фозиноприл) обладают достоверно более выраженным нормализующим действием на суточный профиль АД и снижают количество желудочковых нарушений ритма по данным СМАД и ЭКГ по сравнению с гидрофильными ИАПФ (лизиноприл).
4. Липофильные ИАПФ (каптоприл и фозиноприл) значительно эффективнее влияют на процессы ремоделирования миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке у больных мягкой и умеренной АГ по сравнению с гидрофильными ИАПФ (лизиноприл).
5. Различный кардиопротективный эффект обусловлен в первую очередь липофильностью ИАПФ, а не длительностью действия и путями элиминации, при условии адекватного режима приема препарата и сохранной функции органов выведения.

Апробация работы

Основные материалы исследования доложены на заседаниях Свердловского областного общества терапевтов (г.Екатеринбург, 2002, 2005, 2007), Национальном конгрессе кардиологов (г.Москва, 2004), конференции «Лечение артериальной гипертонии в современных условиях» (г.Екатеринбург, 2006), конференции кардиологов Уральского Федерального округа (г.Екатеринбург, 2007), Краевой конференции кардиологов (г.Пермь, 2007), заседании кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА 13.06.2007, на заседании проблемной комиссии по кардиологии ГОУ ВПО УГМА 28.06.2007.

Публикации. По теме и материалам исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 180 источника, в том числе 79 отечественных и 101 зарубежных авторов. Объем диссертации составляет 132 страницы, иллюстрирована 12 рисунками и 28 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных больных

Всего было обследовано 140 молодых мужчин (военнослужащие по контракту) в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст исследуемых составил $39,57 \pm 7,35$ лет), которые были распределены в 2 группы:

«основная группа» – 120 пациентов с АГ I-II степени;

«контрольная группа» – 20 практически здоровых мужчин.

Все участники исследования дали письменное информированное согласие. Клиническая характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов основной группы (n = 120)

Показатель	М±σ	Кол-во пациентов, (%)
Возраст, лет	39,34±7,81	120 (100%)
ИМТ, кг/м ²	27,76±3,43	120 (100%)
Длительность АГ, лет	6,02±5,03	120 (100%)
Среднее САД, мм рт. ст.	146,13±12,51	120 (100%)
Среднее ДАД, мм рт. ст.	87,36±10,91	120 (100%)
Степень тяжести АГ:		
I (мягкая)		97 (80,83%)
САД, мм рт. ст.	142,08±7,23	97 (80,83%)
ДАД, мм рт. ст.	84,06±8,10	97 (80,83%)
II (умеренная)		23 (19,17%)
САД, мм рт. ст.	163,67±15,36	23 (19,17%)
ДАД, мм рт. ст.	101,95±9,79	23 (19,17%)
Риск развития ССО:		
Средний по группе	2,25±0,68	120(100%)
I (низкий)		15 (12,5%)
САД, мм рт. ст.	139.17±4,22	15 (12,5%)
ДАД, мм рт. ст.	80,86±8,60	15 (12,5%)
II (средний)		61 (50,8%)
САД, мм рт. ст.	143,98±10,16	61 (50,8%)
ДАД, мм рт. ст.	86,82±10,03	61 (50,8%)
III (высокий)		44 (36,7%)

САД, мм рт. ст.	151,43±15,28	44 (36,7%)
ДАД, мм рт. ст.	90,45±11,93	44 (36,7%)

М – средняя величина, σ – стандартное отклонение средней величины.

В основную группу вошли 120 молодых мужчин с АГ I-II степени, в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст составил $39,34 \pm 7,81$ лет), с сосудистым риском 1-3 (средний риск $2,25 \pm 0,68$). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 20 лет, средняя продолжительность была $6,02 \pm 5,03$ года. Диагноз АГ был установлен согласно классификации ВОЗ/МОАГ, 1999.

В исследование не включались пациенты с симптоматической, осложненной или злокачественной АГ, с любыми формами ИБС, с сердечной недостаточностью выше I ФК по NYHA, с выраженными нарушениями функции печени и/или почек (более I степени), с СД I и II типа, тиреотоксикозом, гипотиреозом.

Среди включенных в исследование основную массу составили пациенты с мягкой артериальной гипертензией – 97 человек (80,83%), средние цифры САД составили $142,08 \pm 7,23$ мм рт. ст., ДАД – $84,06 \pm 8,10$ мм рт. ст., 23 человека (19,17%) имели умеренную АГ (САД – $163,67 \pm 15,36$ мм рт. ст., ДАД – $101,95 \pm 9,79$ мм рт. ст.). Пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999) в исследование не включали.

Все пациенты, включенные в исследование, были распределены в соответствии с критериями стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ВОЗ/МОАГ, 1999). Больных с низкой категорией риска было 15 человек (12,5%), со средним риском – 61 человек (50,8%), с высоким – 44 человека (36,7%), пациентов с очень высоким риском не было.

Сравнение основной и контрольной групп наблюдения по основным клиническим показателям, включая ФР, представлено в таблице 2.

Таблица 2

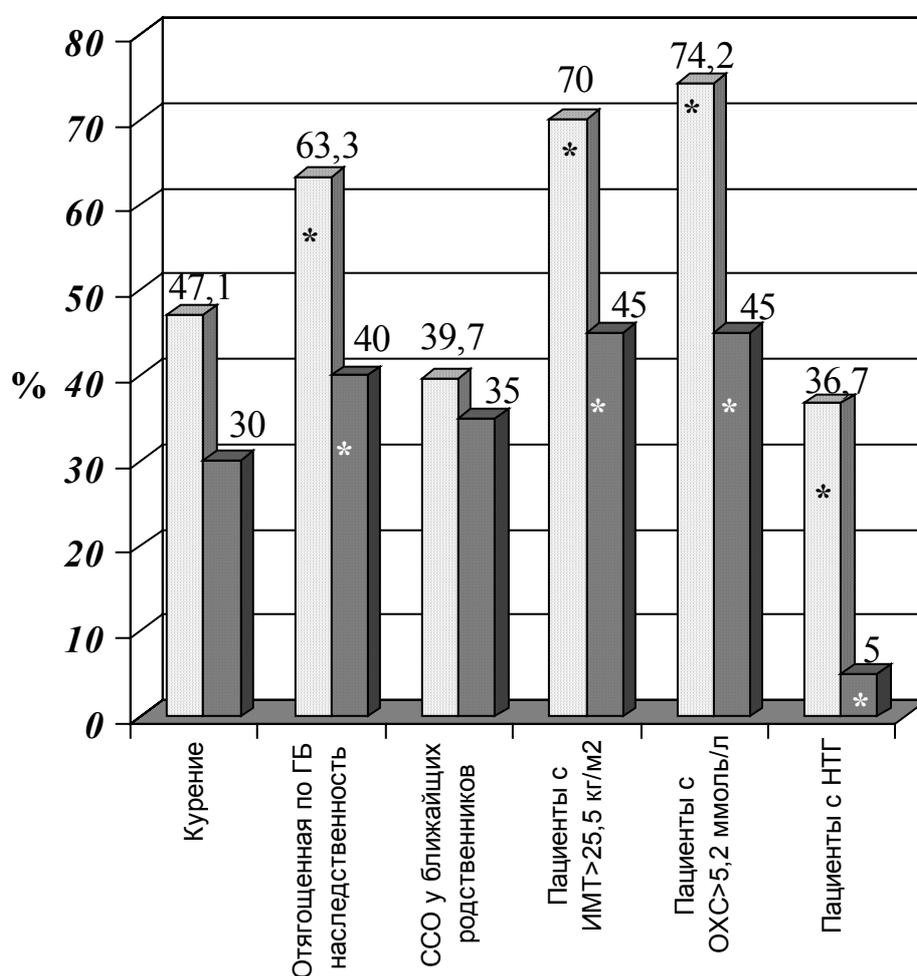
Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n =120		Контр. группа, n = 20	
	М±σ	Кол-во (%)	М±σ	Кол-во (%)
Возраст, лет	39,34±7,81	120	40,32±5,20	20
САДд, мм рт. ст.	146,13±12,51*	(100%)	124,74±5,32*	(100%)
ДАДд, мм рт. ст.	87,36±10,91*		79,95±7,99*	
Курение		57 (47,5%)		6(30%)
ГБ у одного из родителей		55 (45,8%)		7 (35%)
ГБ у обоих родителей		21 (17,5%)*		1 (5%)*
ОССЗ у близких родственников		48 (40%)		7 (35%)
ИМТ (средний по группе), кг/м ²	27,76±3,43	120 (100%)	26,94±2,25	20 (100%)
Пациенты с ИМТ >25,5, кг/м ²		84 (70%)*		9(45%)*
ОХС (средний по группе), ммоль/л	5,95±0,11*	120 (100%)	5,41±0,21*	20 (100%)
Пациенты с ОХС > 5,2 ммоль/л		89 (74,2%)*		9(45%)*
Пациенты с НТГ		44 (36,7%)*		1 (5%)*

*Отличие достоверно, $p < 0,05$

Как видно из таблицы 2, обе группы были сопоставимы по возрасту (39,34±7,81 и 40,32±5,20, $p>0,05$) и среднему значению ИМТ (27,76±3,43 и 26,94±2,25, $p>0,05$). Однако все анализируемые ФР встречались у

пациентов основной группы значительно чаще, чем в контрольной. В основной группе в 1,5 раза было больше курильщиков (47,1% против 30%, $p > 0,05$), ОШ 2,11 (0,76-5,86). Отягощенная по АГ наследственность так же выявлялась в 1,5 раза чаще у представителей основной группы, при этом различия достоверны (63,3% против 40%, $p < 0,05$). Весь комплекс метаболических расстройств также достоверно чаще встречался у больных АГ, рисунок 1.



* - $p < 0,05$

 - Основная группа

 - Контрольная группа

Рис. 1. Наличие факторов риска в основной и контрольной группах, %

Не смотря на то, что средний ИТМ достоверно не отличался по группам ($27,76 \pm 3,43$ и $26,94 \pm 2,25$, $p > 0,05$), количество больных с повышенной массой тела ($ИМТ > 25,5$, $кг/м^2$) было в 1,5 раза больше при АГ (70% против 45%, $p < 0,05$), ОШ 2,85(1,09-7,48). Кроме того, 17% пациентов основной группы страдали ожирением, а в группе сравнения мужчин с ожирением не было. Уровень ОХС достоверно ($p < 0,05$) был выше в основной группе, и носителей повышенного уровня ОХС ($> 5,2$ ммоль/л) было в основной группе в 1,5 раза больше, чем в контрольной (74,2% против 45%, $p < 0,05$), ОШ 3,51 (1,33-9,27). Особое внимание обращает выявление нарушений углеводного обмена у пациентов с исходно нормальными показателями гликемии натощак. При АГ I-II степени это нарушение метаболизма обнаружено в 7 раз чаще, чем в контрольной группе (36,7% против 5%, $p < 0,05$), ОШ 11,00 (1,42-85,01).

Далее, методом случайных чисел, все пациенты с диагнозом ГБ были разделены на три равные группы:

1 группа больных (41 человек) получала каптоприл (капотен фирмы «Bristol-Myers Squibb», США) – липофильный препарат короткого действия с периодом полувыведения 4-6 часов, являющийся активным веществом, содержащий SH-группу, основной путь выведения – почки (90%);

2 группа больных (40 человек) получала лизиноприл (диротон фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия) – гидрофильный препарат длительного действия с периодом полувыведения 7-9 часов, являющийся активным веществом, содержащий карбоксильную группу, путь выведения – почки (100%);

3 группа больных (39 человек) получала фозиноприл (моноприл фирмы «Bristol-Myers Squibb», США) – высоколипофильный препарат длительного действия с периодом полувыведения 12-14 часов,

являющийся пролекарством, активное вещество – фозиноприлат, содержит фосфорильную группу, имеет двойной путь выведения (печень - 50%, почки - 50%).

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

Все больные находились на диспансерном наблюдении 24 недели. Участники исследования в первой группе принимали капотен 3 раза в день. Режим приема препаратов у пациентов 2 и 3 групп был одинаковым: однократно утром. Те пациенты, которым в ходе титрования дозы гипотензивного препарата был добавлен диуретик, принимали его утром натощак. В таблице 3 показаны средние дозы препаратов в группах в конце периода титрования.

Таблица 3

Средние дозы препаратов в группах

Доза	Капотен (n=41)	Диротон (n=40)	Моноприл (n=39)
Сред. доза, мг/сутки	69,51±11,54	11,00±3,04	12,82±4,41
Гипотиазид, мг/сутки	7,32±9,67	4,38±9,19	6,41±9,46

Методы исследования

1. Оценка клинической эффективности капотена, диротона, моноприла проводилась по результатам офисного АД на этапах титрования дозы препаратов, далее ежемесячно до 6 месяцев лечения.
2. Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводилось при помощи портативного аппарата «Кардиотехника 4000» (Россия, Санкт-Петербург).

Исследование начинали в 9 часов утра и проводили не менее 26 часов, первые 2 часа не включались в анализ. 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) (Ж.Д. Кобалава, 2004). Дневной и ночной периоды устанавливались для каждого пациента индивидуально в зависимости от его ритма сна и бодрствования. Анализировались следующие показатели: средние значения САД, ДАД в дневное и ночное время; вариабельность АД, являющуюся стандартным отклонением САД и ДАД за сутки; ЧСС днем и ночью, циркадный индекс, желудочковая эктопическая активность миокарда. Рассчитывались: суточный профиль АД; величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

3. 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: КСР и КДР в сантиметрах; ТМЖП и ТЗСЛЖ в конце диастолы в миллиметрах. Рассчитывались ММЛЖ по формуле R. Devereux и N. Reichek (1997) в граммах и ИММЛЖ в $г/м^{2,7}$: $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖП + КДР + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$; $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{рост, } г/м^{2,7}$

4. Для оценки толерантности к физической нагрузке и для исключения стенокардии напряжения проводилась ВЭМ по стандартной методике. Оценивались: исходные значения САД, ДАД, ЧСС, объем выполненной пациентом работы в кДж до достижения им субмаксимальной ЧСС и максимальные цифры САД и ДАД.

5. 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 и в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 140 человек, из них 120 – с АГ I-II степени.

На фоне 6-ти месячного лечения во всех группах наблюдения произошло достоверное снижение, как САД, так и ДАД. Изменение основных показателей СМАД приведено в таблице 4.

Таблица 4

Изменение основных показателей СМАД на фоне лечения

Уровень АД	Капотен (n=41)	Диротон (n=40)	Моноприл (n=39)
Исходный уровень АД			
САД днем, мм. рт. ст.	146,95 \pm 11,68	143,68 \pm 9,78	147,86 \pm 15,62
ДАД днем, мм. рт. ст.	87,13 \pm 11,51	88,47 \pm 10,67	86,46 \pm 10,68
САД ночью, мм. рт. ст.	122,41 \pm 14,03	123,42 \pm 11,49	122,95 \pm 19,87
ДАД ночью, мм. рт. ст.	71,66 \pm 12,73	72,16 \pm 12,72	69,81 \pm 8,50
Уровень АД через 6 месяцев лечения			
САД днем, мм. рт. ст.	132,08 \pm 8,22*	127,85 \pm 7,65*	130,50 \pm 8,56*
ДАД днем, мм. рт. ст.	79,92 \pm 10,64*	83,23 \pm 6,83*	80,50 \pm 7,75*
САД ночью, мм. рт. ст.	113,00 \pm 12,57*	122,00 \pm 12,08*	108,75 \pm 7,50*
ДАД ночью, мм. рт. ст.	65,23 \pm 9,47*	70,36 \pm 8,72	68,19 \pm 7,13

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным результатом

Все изучаемые препараты достоверно снижают АД и при адекватной дозировке позволяют добиться целевых уровней АД, в 32,5% случаев в

комбинации с гипотиазидом. Липофильный препарат короткого действия капотен достоверно сильнее влияет на уровень диастолического давления в сравнении с двумя другими ИАПФ, участвовавшими в исследовании. Особенно это выражено в снижении ночного ДАД: на фоне приема капотена оно снизилось на 9% ($p < 0,05$), в группе диротона на 2,5% и моноприла на 2,3% ($p > 0,1$). Несколько меньше выражено влияние капотена на САД: дневное снижение на 10,1%, ночное на 7,7% ($p < 0,05$). Наиболее равномерно снижает АД и днем и ночью липофильный препарат длительного действия моноприл: САДд – 11,7%, САДн – 11,5%, ДАДд – 6,9%, ДАДн – 2,3%. Эффект гидрофильного препарата длительного действия диротона аналогичен моноприлу, но несколько менее выражен. По-видимому, даже при 3-х разовом приеме капотена концентрация препарата в плазме претерпевает более выраженные колебания, чем при приеме пролонгированных препаратов. Это необходимо учитывать в случае назначения капотена при нестабильном течении АГ и у больных с выраженным снижением ночного ДАД как отрицательное свойство и, наоборот, при отсутствии снижения ДАД ночью, как положительный момент. Максимальное влияние на ДАД имеет капотен, а на САД – диротон. В связи с этим, гидрофильный диротон не уступает по эффективности купирования подъемов САД ни капотену, ни моноприлу и с успехом может применяться у гипертоников с нестабильным течением заболевания, особенно систолической АГ. Т.е. препараты длительного действия, не смотря на различную способность растворяться в жирах, разные пути выведения и наличие активных метаболитов, лучше контролируют уровень АД в течение суток. Исключение составляют больные с высоким ДАД, особенно без ночного снижения, когда более эффективен капотен – липофильный препарат короткого действия при условии 3-х кратного приема в сутки.

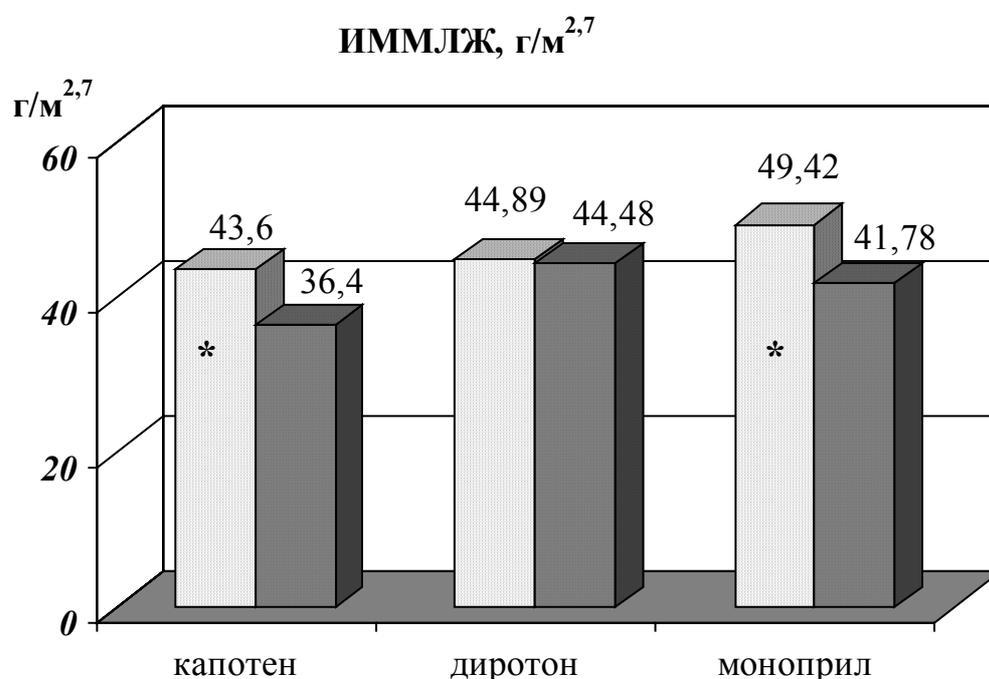
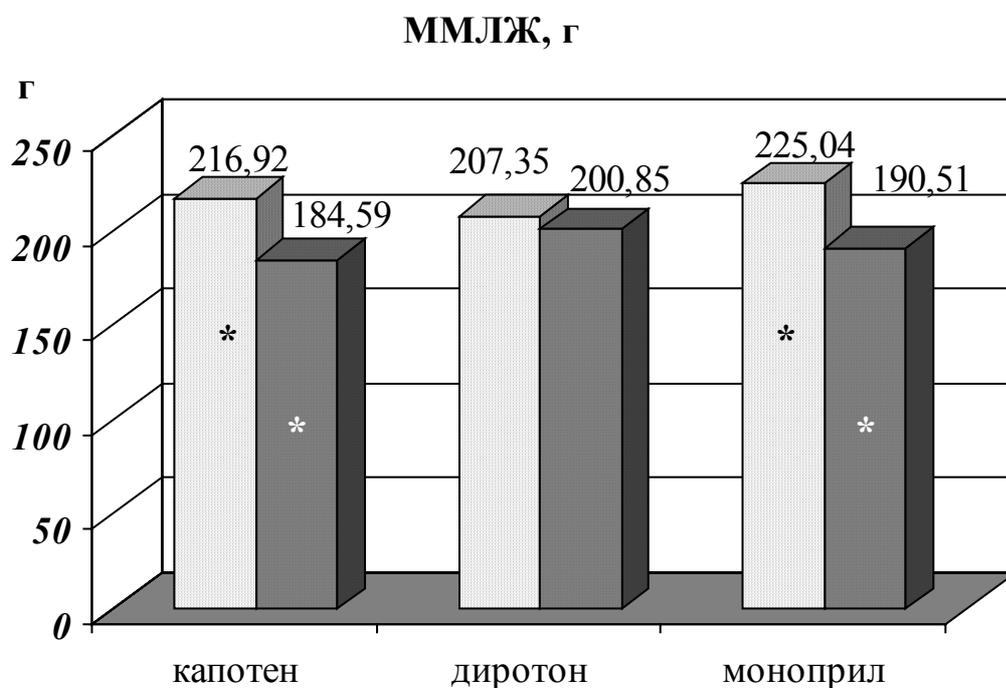
Еще один важный показатель СМАД – скорость предутреннего подъема АД, который характеризует адаптационные возможности больного, реакцию сосудистого русла и выброс кортикостероидных гормонов надпочечников в предутренние часы. Именно большая скорость предутреннего подъема и САД, и ДАД коррелирует с различными сосудистыми катастрофами (ИМ, инсульт), развивающимися в это время суток. Все ИАПФ снижали скорость предутреннего подъема АД, но наиболее эффективно на нее влиял моноприл. Не смотря на то, что исходно в группе моноприла этот показатель и по САД, и по ДАД был максимальным ($41,57 \pm 35,85$ и $40,41 \pm 45,97$ мм/час соответственно), именно у этих больных было обнаружено наиболее эффективное снижение скорости предутреннего подъема АД: на 69,5% для САД ($p < 0,05$) и на 66,1% для ДАД ($p < 0,05$). Диротон достоверно и эффективно снижает скорость утреннего подъема и САД на 46,2%, и ДАД на 38,4% ($p < 0,05$). Капотен привел к снижению скорости предутреннего подъема САД на 37,9%, $p < 0,05$, а наиболее интенсивно воздействовал на скорость подъема ДАД, уменьшив ее на 51,1%, $p < 0,05$. Это подтверждает его более значительное влияние на ДАД по сравнению с диротоном.

При СМ ЭКГ ни у кого из принимавших участия в исследовании не было выявлено ишемических изменений сегмента ST и зубца T. В связи с этим, основной целью анализа ЭКГ по результатам мониторинга за сутки являлась оценка нарушений сердечного ритма – наличие экстрасистол «высоких градаций» по В. Lown и М. Wolf (1971): полиморфные, парные, 3 подряд и более желудочковые экстрасистолы - КПЖТ и желудочковые экстрасистолы типа «R на T». В основной группе достоверно чаще, чем в контрольной, зафиксированы полиморфные ЖЭ и КПЖТ. Исходно в группах сравнения количество данных желудочковых нарушений ритма было значительно больше в 1 группе (капотен) и превышало по частоте полиморфных ЖЭ почти в 2 раза аналогичный

показатель в группах 2 (диротон) и 3 (моноприл), по частоте КПЖТ превышение составляло 4 раза в сравнении с группой 2 и 5 раз по сравнению с группой 3. Не смотря на это, через 6 месяцев лечения капотеном было достигнуто достоверное снижение частоты полиморфных ЖЭ в 2,2 раза и КПЖТ в 5,3 раза. Частота желудочковых аритмий в группах диротона и моноприла исходно была практически одинаковой. Количество полиморфных ЖЭ в группе диротона составило $247,10 \pm 74,02$ экстрасистолы на 1 больного в сутки, в группе моноприла – $239,67 \pm 42,70$ соответственно. КПЖТ в группе диротона было $33,20 \pm 12,28$ эпизодов на одного больного в сутки, в группе моноприла - $25,28 \pm 5,54$. Через 6 месяцев лечения картина в группах изменилась по разному: на фоне приема диротона было зафиксировано увеличение полиморфных ЖЭ в 3 раза ($p < 0,01$). Количество КПЖТ возросло в 8,7 раза (с $33,20 \pm 12,28$ до $291,00 \pm 124,29$, $p < 0,001$). В результате лечения моноприлом динамика была совершенно противоположной и сходной с группой капотена. Количество полиморфных ЖЭ и КПЖТ уменьшилось на 57,5%, т.е. в 2,3 раза, $p < 0,05$.

При проведении УЗИ сердца на старте исследования грубых отклонений от нормальных показателей у пациентов основной группы не было выявлено. Тем не менее, через 6 месяцев лечения на фоне контроля АД на целевых уровнях разными ингибиторами АПФ, были выявлены различные тенденции изменения показателей центральной гемодинамики. Положительные сдвиги были отмечены у больных 1 и 3 групп, отсутствие изменений размеров ЛЖ и незначительное, недостоверное ухудшение диастолической функции ЛЖ выявлено во 2 группе. На фоне приема капотена достоверно уменьшились расчетные показатели – ММЛЖ и ИММЛЖ, на 14,01% (-32,33 г) и 16,51% соответственно. Аналогичные изменения показателей ЭХО КГ произошли в группе приема моноприла: достоверно уменьшились ММЛЖ и ИММЛЖ, на 15,34% (-34,53 г) и 15,46% соответственно. В группе приема диротона ММЛЖ и ИММЛЖ

уменьшились незначительно – на 3,14% (-6,5 г), $p > 0,05$, и на 1%, $p > 0,05$ соответственно. То есть липофильные препараты (капотен и моноприл), не смотря на разницу в продолжительности действия, оказывают более выраженное положительное влияние на размеры и функцию ЛЖ, чем гидрофильный препарат диротон. Благодаря липофильности, эти препараты легко проникают во все органы и ткани и тормозят чрезмерную активацию не только циркулирующей РААС, но и тканевого ее компонента, в частности – в миокарде. Различия в периоде полувыведения значительно меньше влияют на эффект действия препаратов, чем их способность растворяться в жирах или воде (рисунок 2).



* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями
 - до лечения - после лечения

Рис. 2. Процессы ремоделирования миокарда левого желудочка.

При проведении ВЭМ-пробы во всех трех группах наблюдения на фоне лечения достоверно снизились исходные значения САД и ДАД. Изменение других показателей ВЭМ было различным. Гипотензивная терапия, в общем, привела к улучшению реакции на физическую нагрузку, но во всех трех группах сравнения она оставалась четко гипертонической в виде достоверного превышения показателей максимального САД относительно данных контрольной группы. Наиболее существенная динамика отмечена на фоне приема моноприла (достоверное снижение максимального САД с 210 до 188,08 мм рт. ст. и ДАД со 103,33 до 90,77 мм рт. ст.), что, по-видимому, сказалось и на величине выполненной физической нагрузки. Лишь в этой группе отмечено достоверное повышение объема работы с $68,22 \pm 13,05$ кДж до $85,55 \pm 13,23$ кДж, $p < 0,05$, и количества ступеней нагрузки, выполненных на велоэргометре. Таким образом, в плане профилактики развития ХСН и улучшения толерантности к физической нагрузке у гипертоников наиболее рационально применение липофильных ингибиторов АПФ длительного действия. В этой части исследования моноприл показал несомненные преимущества по сравнению с диротеном, и был более эффективен, чем капотен.

ВЫВОДЫ

1. У военнослужащих с АГ I-II степени и средним сосудистым риском из основных ФР чаще выявляются: отягощенная наследственность

по ГБ, повышение ИМТ, ОХС и нарушение углеводного обмена; метаболический синдром установлен у 30% пациентов.

2. По данным СМАД исследуемые ИАПФ (капотен, диротон, моноприл) обладают одинаковым влиянием на уровень АД.

3. Липофильные ИАПФ обладают достоверным положительным действием на суточный профиль АД и снижают количество желудочковых нарушений ритма.

4. Липофильные ИАПФ эффективнее влияют на процессы ремоделирования миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке.

5. Различный кардиопротективный эффект обусловлен липофильностью ИАПФ, а не длительностью действия и путями элиминации, при условии адекватного режима приема и сохранной функции органов выведения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным АГ I-II степени необходимо на ранних этапах болезни проводить тщательное выявление МС с определением ИМТ, исследование ОХС сыворотки крови и определения толерантности к глюкозе, даже при наличии нормальной гликемии натощак. Наличие МС у больных АГ требует внесения коррекции в образ жизни больного и проведения ряда лечебных мероприятий (назначение препаратов, повышающих чувствительность рецепторов к инсулину, и гиполипидемических препаратов из группы статинов или фибратов).

2. Для более корректного подбора терапии и выявления угрожаемых по развитию различных сосудистых осложнений больным на ранних стадиях течения АГ необходимо проведение СМАД и определение скорости предутреннего подъема САД и ДАД и типа суточного профиля систолического и диастолического АД.

3. Для больных с нестабильным течением АГ и частыми повышениями АД в течение суток, наиболее эффективным является назначение препаратов длительного действия независимо от способности растворяться в жирах. Препарат короткого действия капотен более показан при повышении ДАД, особенно в ночное время.

4. Для больных с желудочковыми нарушениями ритма по данным СМ ЭКГ препаратами выбора из группы ингибиторов АПФ должны быть липофильные препараты (капотен и моноприл по нашим данным). Гидрофильный диротон, не смотря на положительное влияние на уровень АД, способствует увеличению частоты желудочковых нарушений ритма.

5. При наличии признаков гипертрофии миокарда ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ более эффективными в плане коррекции этих процессов ремоделирования являются липофильные ингибиторы АПФ, независимо от длительности действия препарата при условии адекватной частоты приема лекарства в сутки. Гидрофильные ИАПФ лучше применять для коррекции АД у больных с нормальными показателями размеров и функции миокарда ЛЖ.

6. Всем больным АГ I-II степени необходимо проводить ВЭМ пробу для выявления гипертонической реакции на физическую нагрузку и ранних признаков ХСН. При выявлении этих признаков лучше для лечения АГ из группы ИАПФ применять липофильные препараты длительного действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Адалат* SL в лечении больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ [Текст] / О.М.Рункова, Н.А.Леонтьева, Н.А.Богомолова, В.Н.Силакова, Т.Е.Суворова, Н.В.Конюшина, Э.И.Златковская, О.Г.Смоленская // Фармация и общественное здоровье: тезисы докладов международной конференции.- Екатеринбург, 2008.- С. 67.

2. *Артериальная гипертония и цереброваскулярная болезнь* [Текст] / К.А.Комельских, В.Н.Силакова, С.А.Суслов, О.Г.Смоленская // Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов: тезисы докладов Уральской региональной научно-практической конференции.- Екатеринбург, 2007.- С. 68.

3. *Атеросклеротическое поражение коронарных артерий при патологии углеводного обмена* [Текст] / В.Л. Макарова, К.А.Комельских, Д.М. Зенин, В.Н.Силакова, О.Г.Смоленская // Уральский медицинский журнал. - Екатеринбург, 2007. - №7(35).- С. 46-51.

4. *Влияние гипотензивной терапии на развитие энцефалопатии у больных АГ* [Текст] / К.А.Комельских, В.Н.Силакова, С.А.Суслов, О.Г.Смоленская // Сборник научных трудов сотрудников Муниципального учреждения ГKB №40.- Екатеринбург, 2008.- С. 29-30.

5. *Влияние гипотензивной терапии на развитие гипертонической энцефалопатии по данным МРТ* [Текст] / К.А.Комельских, В.Н.Силакова, С.А.Суслов, О.Г.Смоленская // Фармация и общественное здоровье: тезисы докладов международной конференции.- Екатеринбург, 2008.- С. 65.

6. *Вклад артериальной гипертонии в развитие цереброваскулярной болезни* [Текст] / К.А.Комельских, О.Г.Смоленская, В.Н.Силакова, С.А.Суслов // Сборник научных трудов сотрудников Муниципального учреждения ГKB №40.- Екатеринбург, 2008.- С. 27-28.

7. *Особенности лечения артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте* [Текст] / В.Н.Силакова, Т.В.Бердышева, И.С.Барац, О.Г.Смоленская // От исследований к стандартам лечения: материалы Российского национального конгресса кардиологов.- М., 2003.- С. 298.

8. *Особенности лечения артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте* [Текст] / В.Н.Силакова, Т.В.Бердышева, И.С.Барац, О.Г.Смоленская // Современные возможности лечения заболеваний сердца

и сосудов: тезисы докладов Уральской региональной научно-практической конференции.- Екатеринбург, 2007.- С. 155.

9. *Особенности* кардиопротективного действия ингибиторов АПФ у больных АГ [Текст] / В.Н.Силакова, К.А.Комельских, В.К.Салеева, О.Г.Смоленская // Сборник научных трудов сотрудников Муниципального учреждения ГКБ №40.- Екатеринбург, 2008.- С. 20-26.

10. *Применение* пролонгированной формы нифедипина в лечении артериальной гипертонии у больных пожилого и старческого возраста [Текст] / В.Н.Силакова, Т.В.Бердышева, И.С.Барац, О.Г.Смоленская // Фармация и общественное здоровье: тезисы докладов международной конференции.- Екатеринбург, 2008.- С. 78.

11. *Развитие* энцефалопатии у больных АГ: влияние гипотензивной терапии [Текст] / К.А.Комельских, В.Н.Силакова, С.А.Суслов, О.Г.Смоленская // Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов: тезисы докладов Уральской региональной научно-практической конференции.- Екатеринбург, 2007.- С. 69.

12. *Силакова В.Н.* Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления на фоне лечения моноприлом больных артериальной гипертонией [Текст] / В.Н.Силакова, О.Г.Смоленская // От исследований к стандартам лечения: материалы Российского национального конгресса кардиологов.- М., 2003.- С. 291.

13. *Силакова В.Н.* Первичная профилактика ХСН у больных АГ при лечении ИАПФ [Текст] / В.Н.Силакова, О.Г.Смоленская, К.А.Комельских // Сердечная недостаточность.- 2007.- Т.8,№6.- С. 25-30.

14. *Силакова В.Н.* Кардиопротекция у больных АГ: различия в группе ингибиторов АПФ [Текст] / В.Н.Силакова, К.А.Комельских, О.Г.Смоленская // Фармация и общественное здоровье: тезисы докладов международной конференции.- Екатеринбург, 2008.- С. 79.

15. *Смоленская О.Г.* Суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией на фоне лечения моноприлом [Текст] / *О.Г.Смоленская, В.Н.Силакова* // Фармация и общественное здоровье: тезисы докладов международной конференции.- 2008, С. 87.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина
БАБ – β -адреноблокаторы
ВЭМ – велоэргометрия
ГБ – гипертоническая болезнь
ГТТ – глюкозо-толерантный тест
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КДР – конечный диастолический размер
КПЖТ – короткие пароксизмы желудочковой тахикардии
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МС – метаболический синдром
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ФД – фармакодинамика
ФК – фармакокинетика
ФР – факторы риска
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭХО КГ - эхокардиография
ЭКГ – электрокардиограмма

СИЛАКОВА ВЕРА НИКОЛАЕВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО
ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ АПФ У
ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
I-II СТЕПЕНИ**

14.00.06 – кардиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 18.01.2008 г.

