

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Намсараев Ж.Н., Тхостова Е.Б., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Абильдинова А.Ж., Глезер М.Г.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Москва

Одну из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии (АГ) играет нарушение функции эндотелиальных клеток. Проведено более 20 исследований, в которых доказано наличие нарушения эндотелиальной функции у больных с АГ [1].

Эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал: между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными факторами, факторами роста и их ингибиторами. Нарушением функции эндотелия сопровождаются все основные факторы риска атеросклероза: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из ключевых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний хронической сердечной недостаточности, ИБС [2]. Патогенез этих болезней связан с нарушением баланса эндотелиальных субстанций — усилением роли одних и ослаблением работы других. Но в настоящее время нет единой точки зрения на первичность нарушений функции эндотелия у больных АГ [3]. В одних исследованиях авторы предполагают первичность эндотелиальной дисфункции, учитывая ее наличие у людей без АГ и отсутствие четкой взаимосвязи с величиной АД [4]. По данным других исследователей, дисфункция эндотелия у больных АГ является ее следствием [5].

Терапия эндотелиальной патологии направлена на восстановление равновесия описанных выше факторов, ограничении действия одних эндотелиальных медиаторов, компенсации дефицита других и восстановлении их функционального баланса. Степень влияния на сосудистую стенку является важным критерием оценки эффективности вазопротекции гипотензивных препаратов. В связи с этим, большой интерес представляют данные о влиянии различных лекарственных средств на функциональные характеристики эндотелия. Препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), учитывая большую роль влияния ренин-ангиотензиновой системы на функцию эндотелия сосудов, отно-

сятся к наиболее эффективным средствам терапии нарушения вазорелаксирующей функции эндотелия [6, 7]. Антагонисты кальция обладают антиатеросклеротическим эффектом, что показано в исследованиях, посвященных комплексу интима-медиа сонных артерий [8, 9]. Ангиопротективные свойства бета-адреноблокаторов показаны у препаратов последнего поколения, обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами [10]. Подобные исследования немногочисленны и терапевтическое значение гипотензивных препаратов как корректоров эндотелиальной дисфункции остается дискуссионным.

Целью данной работы было изучение взаимосвязи между динамикой АД, характером изменений показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и состоянием стенки сонных артерий при гипотензивной терапии препаратами квинаприл (аккупро, Pfizer) и небиволол (небилет, Berlin-Chemie).

Материал и методы

В исследование было включено 70 амбулаторных больных (по 35 в каждой группе, сопоставимых по возрасту, полу, наличию факторов риска и уровню АД, согласно классификации ДАГ I, 2000 г.).

Средний возраст составил $56,5 \pm 9,2$ (квинаприл), $53,2 \pm 10,6$ лет (небиволол). Давность АГ в анамнезе больных, получавших квинаприл, составляла от 2 до 30 лет, небиволол — от 2 до 35 лет (в среднем, квинаприл — $6 \pm 0,4$ лет, небиволол — $7 \pm 0,9$ лет). Уровень «офисного» АД при включении составил в группе квинаприла $160,8 \pm 2,5/99,2 \pm 1,8$ мм рт.ст., небиволола — $158,2 \pm 2,8/99,4 \pm 1,7$ мм рт.ст.

Критериями исключения из исследования являлись: вторичные формы АГ, тяжелая и злокачественная артериальная гипертензия (АД $> 200/114$ мм рт.ст.); сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA; инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения в последние 6 месяцев; нестабильная стенокардия; декомпенсированный сахарный диабет, нарушения ритма сердца, хронические обструктивные заболевания легких; ожирение.

Протокол исследования предусматривал применение следующих клинико-инструментальных методов:

сбор анамнеза, физикальное обследование, офисное АД, ЭКГ в покое, суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ), оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии.

Офисное измерение АД проводили в состоянии покоя, после предварительного отдыха в течение 10 минут, при помощи тонометра, прошедшего метрологический контроль. Измерения проводили 3 раза, через 2 минуты, в положении сидя на одной и той же руке. Суточное мониторирование АД проводили на аппаратах Space Labs и Meditech 02 ABPM. Интервалы между измерениями составляли: с 0700 — 2300 часов — каждые 15 минут, с 2300 — 0700 — каждые 30 минут. Время постановки монитора — 10 часов $\pm$ 1 час, время снятия — через 24 часа $\pm$ 10 минут. Определяли среднесуточное, среднедневное, средненочное САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (ВСАД, ВДАД), индекс времени (ИВ), суточный индекс (СИ).

Состояние сонных артерий оценивали при дуплексном сканировании на аппаратах Acuson-128XP10 датчиком 7,5 МГц. Определяли толщину слоя «интима — медиа» стенок общей сонной артерии и наличие атеросклеротических бляшек в области бифуркации. Толщину слоя «интима — медиа» до 1,0 мм принимали за норму, 1,0-1,4 мм — утолщение, более 1,4 мм расценивали как формирование атеросклеротической бляшки [8].

ЭЗВД оценивали пробой с реактивной гиперемией ультразвуком высокого разрешения, по изменению диаметра плечевой артерии на 0-, 30-, 60-, 90-й секундах в % после ее пятиминутного пережатия. ЭНЗВД определяли после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина на 1, 2, 3, 4, 5 минутах. Нормальной реакцией считали прирост дилатации артерии на фоне реактивной гиперемии на 10% от исходного диаметра (от 8 до 11%), на фоне приема нитроглицерина — около 15-19 % [13].

Был оценен индекс вазодилатации (ИВД), который является отношением степени прироста ЭНЗВД к степени прироста ЭЗВД и у здоровых людей составляет 1,4-1,9.

Предпринятое исследование — открытое сравнительное, продолжительность которого составила 6 месяцев. В исследовании предусматривалось два последовательных периода:

1-й-период — клиническое обследование на фоне отсутствия приема медикаментов в течение 14 дней;

2-й-период — медикаментозная терапия и подбор дозы. Через 4 недели лечения оценивали гипотензивный эффект при офисном измерении АД, при отсутствии эффективности дозу препаратов увеличивали

Таблица 1

**Динамика «офисного» АД и ЧСС
через 6 месяцев терапии квинаприлом и небивололом**

Показатель	Квинаприл		Небиволол	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
САД мм рт.ст.	160,8 $\pm$ 1,4	141,6 $\pm$ 1,7***	158,2 $\pm$ 1,8	141,2 $\pm$ 2,1***
ДАД мм рт.ст.	99,2 $\pm$ 1,4	90 $\pm$ 1,3***	99 $\pm$ 1,5	86,8 $\pm$ 1,7***
ЧСС уд/мин.	74,9 $\pm$ 1,2	75,8 $\pm$ 1,2	77,6 $\pm$ 1,3	67,7 $\pm$ 1,2***
Δ САД %		-12,1 $\pm$ 0,99		-10,8 $\pm$ 0,75
Δ ДАД %		-9,16 $\pm$ 0,96		-12,24 $\pm$ 1,23

Примечание:***- $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

(квинаприла — до 20-40 мг 2 раза в сутки, небиволола — до 5-10 мг 1 раз в сутки). Контрольные исследования (определение офисного АД, СМАД, состояние стенки и комплекса интима-медиа сонных артерий, ЭЗВД и ЭНЗВД плечевой артерии) выполнялись в начале и через 6 месяцев терапии.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows ver 6.0. Значимость различий между показателями определяли с помощью параметрических и непараметрических критериев Стьюдента, Уилкоксона, за значимые различия принималось $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый коэффициент Спирмена. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты исследования

Данные «офисного» АД через 6 месяцев лечения квинаприлом и небивололом.

Через 6 месяцев лечения квинаприлом в дозе 10 мг/сутки (1 человек), 20 мг (10 человек), 30 мг (18 человек) в среднем доза квинаприла составила $32 \pm 1,9$ мг; САД и ДАД, в среднем по группе, снизилось на 19,2 мм рт. ст. и 9,2 мм рт. ст., соответственно. САД в среднем снизилось до $141,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — до 90 мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Через 6 месяцев терапии небивололом в дозе 2,5 мг/сутки (3 человека), 5 мг/сутки (17 человек), 10 мг/сутки (10 человек), в среднем доза небиволола составила $6,41 \pm 0,6$ мг, снижение САД/ДАД в среднем по группе составило 17 мм рт. ст. и 12,2 мм рт. ст., соответственно. САД снизилось, в среднем, до $141,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — до 86,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В группе квинаприла целевых значений САД/ДАД по общим цифрам ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигли 53,3%/76,6% больных, в группе небиволола — 66,6%/83,3% больных, соответственно.

Изменения ЧСС в группе квинаприла были статистически незначимы, в группе небиволола урежение ЧСС составило 9,9 уд/мин. (12,75%). Степень снижения «офисного» САД в группах квинаприла и небиволола составила: квинаприл — $12,1 \pm 0,99$ %, не-

Таблица 2
Изменения показателей СМАД среднесуточного АД и ЧСС через 6 месяцев терапии квинаприлом и небивололом

Показатель	Исходно	6 месяцев
САД мм рт.ст.		
Квинаприл	153,6±2,2	139,2±1,9***
Небиволол	150,4±2,1	137,9±2,3***
ДАД мм рт.ст.		
Квинаприл	95,7±1,4	87,3±1,4***
Небиволол	92±1,5	82±2,1***
ЧСС уд/мин.		
Квинаприл	73±1,4	74,13±2,5
Небиволол	74,6±1,6	66,7±1,3***

Примечание:***- $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 3
Изменения ИВ суточного САД и ДАД в период лечения квинаприлом и небивололом

Показатели (М±m)	Исходно	6 месяцев
ИВ САД (%)		
Квинаприл	71,41±3,4	52,45±4,6**
Небиволол	69,9±4,4	50,12±4,8**
ИВ ДАД (%)		
Квинаприл	62,4±3,8	43,24±4,4**
Небиволол	58,66±3,6	33,68±4,6**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

биволол — 10,8±0,75 %. Степень снижения «офисного» ДАД составила: квинаприл — 9,16±0,96 %, небиволол — 12,24 %.

Различия между группами квинаприла и небиволола по степени снижения «офисного» ДАД были статистически значимыми ($p=0,05$).

Данные СМАД через 6 месяцев лечения квинаприлом и небивололом.

Через 6 месяцев терапии квинаприлом и небивололом отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД по данным СМАД. При включении в исследование количество больных, у которых среднесуточное САД превышало 135 мм рт. ст., было: в группе квинаприла — 29 человек (96,6%), в группе небиволола — 28 человек (93,3%). Среднесуточное ДАД, превышающее 85 мм рт. ст., выявлено: в группе квинаприла — у 28 больных (93,3%); в группе небиволола — у 23 больных (76,6%).

Через 6 месяцев лечения снижение среднесуточного САД составило: квинаприл — на 14,4 мм рт. ст. (9,4%); небиволол — на 12,5 мм рт. ст. (8,3%). Снижение среднесуточного ДАД через 6 месяцев терапии составило: квинаприл — на 8,9 мм рт. ст. (9,4%); небиволол — на 9,9 мм рт. ст. (10,8%). Количество больных с АД<135/85 составило: квинаприл (САД/ДАД) — 16/12 больных, соответственно; небиволол (САД/ДАД) — 16/24 больных, соответственно.

Изменения ЧСС в группе квинаприла были ста-

тистически незначимы; в группе небиволола урежение ЧСС составило 7,9 уд/мин (10,6%).

Показатели ДАД в группе небиволола к 6 месяцам терапии были значимо ниже, чем в группе квинаприла ($p=0,04$).

Вариабельность суточного САД (ВСАД) в группе квинаприла уменьшилась на 1,2 мм рт. ст., по сравнению с исходной, достигнув 14,9±1,9 мм рт. ст. Вариабельность суточного ДАД (ВДАД) уменьшилась на 1,39 мм рт. ст. и составила 11,69±0,56 мм рт. ст. Повышенная ВСАД (>15,2 мм рт. ст.) зарегистрирована у 7 больных (23,3%). При включении в исследование этот показатель был повышен у 16 больных (53,3 %). Повышенная ВДАД в течение суток (>12,3 мм рт. ст.) была выявлена у 8 больных (26,6%), по сравнению с 15 больными (50%) при включении.

В группе небиволола ВСАД уменьшилась на 0,76 мм рт. ст. и составила 14,31±1,8 мм рт. ст.; ВДАД уменьшилась на 0,2 и составила 11,98±2,1 мм рт. ст.; Повышенная ВСАД (>15,2 мм рт. ст.) зарегистрирована у 12 больных (40%). При включении в исследование этот показатель был повышен у 12 больных (40 %). Повышенная ВДАД в течение суток (>12,3 мм рт. ст.) была выявлена у 5 больных (16,6 %), по сравнению с 14 больными (46,6%) при включении.

ИВ САД снизился в группе квинаприла на 18,96%, снижение ИВ ДАД составило 19,16%. В группе небиволола ИВ САД снизился на 19,1% от исходного, снижение ИВ ДАД составило 24,9%. Снижение нагрузки давлением в обеих группах было статистически значимым ($p < 0,01$), табл. 3.

СИ САД составил: квинаприл — 10,8±1,2%, небиволол — 11,9±1%. СИ ДАД составил: квинаприл — 14,5±1,3%, небиволол — 17,2±1,3%. На фоне терапии не отмечено статистически значимых изменений в среднем по группам, по сравнению с исходными данными. При анализе индивидуальных изменений циркадного ритма отмечено следующее перераспределение: количество больных с нормальной степенью снижения САД в ночные часы (deeper) увеличилось в группе квинаприла до 13 человек (исходно — 11), в группе небиволола количество больных с нормальной степенью снижения АД в ночные часы (deeper) составило 23 (исходно — 15). Изменение количества больных с недостаточной степенью снижения САД (non-deeper + night-peaker) составило: квинаприл 12 (исходно — 12); небиволол 5 (исходно — 7). Количество пациентов с избыточной степенью снижения ДАД (over-deeper) составило: квинаприл 5 (исходно — 7); небиволол 1 (исходно — 8).

Количество больных с нормальной степенью снижения ДАД в ночные часы (deeper) увеличилось в группе квинаприла до 12 человек при исходных 8, в группе небиволола количество больных с нормальной степенью снижения АД в ночные часы (deeper)

составило 17 (15). Изменение количества больных с недостаточной степенью снижения ДАД (non-deeper + night-peaker) составило: квинаприл 8 (исходно — 10); небиволол 5 (исходно — 10). Количество пациентов с избыточной степенью снижения ДАД (over-deeper) составило: квинаприл 5 (исходно — 7); небиволол 8 (исходно — 5).

Анализ показателей эндотелиальной функции плечевой артерии.

Через 6 месяцев терапии квинаприлом изменения исходного диаметра артерии не отмечено. При проведении пробы с реактивной гиперемией максимальный прирост диаметра составил на 90-й секунде 10,13%, исходно — 5,1%. При проведении пробы с приемом НТГ максимальный прирост диаметра артерии составил на 5-й минуте 15,1%, исходно — 12,6%. Прирост вазодилатации (>10%) при проведении пробы с реактивной гиперемией наступал к 60-й секунде и был отмечен у 15 больных (50%), исходно — ни у одного больного. Прирост диаметра артерии свыше 15% при проведении пробы с нитроглицерином наступал на 5-й минуте и был зафиксирован у 14 больных (46,6%), исходно — у 10 больных (33,3%).

Через 6 месяцев терапии небивололом увеличение исходного диаметра было статистически значимым ($p=0,001$), что свидетельствует о стабильной вазодилатации в ходе лечения небивололом. При проведении пробы с реактивной гиперемией максимальный прирост диаметра артерии составил на 90-й секунде 12,5%, исходно — 4,1%. При проведении пробы с приемом НТГ максимум прироста диаметра артерии зафиксирован на 5-й минуте — 16,1%, исходно — 13,9%. Прирост вазодилатации (>10%) при проведении пробы с реактивной гиперемией наступал к 60-й секунде и был отмечен у 20 больных (66,6%), исходно — у 1 больной. Прирост диаметра артерии свыше 15% при проведении пробы с нитроглицерином наступал на 4-й минуте и был зафиксирован у 14 пациентов (46,6%), исходно — у 12 (40%).

При оценке ИВД получены следующие результаты: в общей группе — $1,4 \pm 0,1$ (исходно — $2,42 \pm 0,2$). Количество больных составило: с ИВД < 1,5 — 37 (исходно — 11), с ИВД > 1,9 — 8 (исходно — 38), с нормальными показателями ИВД — 16 (исходно — 11). В группе квинаприла индекс вазодилатации составил $1,43 \pm 0,1$ (исходно — $2,53 \pm 0,2$). Количество больных составило: с ИВД < 1,5 — 16 (исходно — 4), с ИВД > 1,9 — 4 (исходно — 18), с нормальными показателями ИВД — 10 (исходно — 8). В группе небиволола индекс вазодилатации составил $1,35 \pm 0,1$ (исходно — $2,32 \pm 0,3$). Количество больных составило: с ИВД < 1,5 — 21 (исходно — 7), с ИВД > 1,9 — 4 (исходно — 20), с нормальными показателями ИВД — 8 (исходно — 5). Степень прироста диаметра плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией к 6 месяцу терапии в

Таблица 4

**Изменения ЭЗВД, ЭНЗВД, ИВД при лечении
квинаприлом и небивололом**

Показатель	Квинаприл		Небиволол	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
ЭЗВД %	$5,1 \pm 0,3$	$10,1 \pm 0,6^{***}$	$4,1 \pm 0,5$	$12,5 \pm 0,9^{***}$
ЭНЗВД %	$12,6 \pm 0,9$	$15,1 \pm 1,1^*$	$13,9 \pm 0,9$	$16 \pm 1,6^*$
ИВД	$2,53 \pm 0,2$	$1,43 \pm 0,1^{***}$	$2,32 \pm 0,3$	$1,35 \pm 0,1^{***}$

Примечание:*** — $p < 0,001$, * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

группе небиволола была больше, чем в группе квинаприла ($p=0,03$), табл. 4.

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий.

Анализ результатов дуплексного сканирования сонных артерий в группе квинаприла выявил нормальные показатели (менее 1 мм) «интима-медии» у 10 больных (33,33%), утолщение (1-1,4 мм) — у 3 больных (10%) и наличие атеросклеротической бляшки (>1,4 мм) — у 17 (56,66%) больных. После 6 месяцев лечения квинаприлом количество больных с нормальной толщиной «интима — медиа» увеличилось до 11 (36,66%), количество больных с утолщенной «интима — медиа» составило 2 больных (6,66%), количество больных с атеросклеротической бляшкой не изменилось. В среднем, по группе квинаприла, толщина комплекса «интима-медиа» уменьшилась на 5,1% ($p < 0,01$). При индивидуальной оценке данных дуплексного сканирования сонных артерий в группе квинаприла выявлено: у 18 человек (60%) на фоне 6 месяцев лечения не было зафиксировано изменений КИМ, у одного пациента (3,3%) отмечено увеличение КИМ, а у 11 человек (36,6%) толщина КИМ уменьшилась.

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий в группе небиволола выявили нормальные показатели (менее 1 мм) «интима-медии» у 12 больных (40%), утолщение (1-1,4 мм) — у 4 больных (13,33%) и наличие атеросклеротической бляшки (>1,4 мм) — у 14 (46,66%) больных. После 6 месяцев лечения небивололом количество больных с нормальной толщиной «интима — медиа» увеличилось до 16 (53,33%), больных с величиной «интима — медиа» 1-1,4 мм зафиксировано не было, количество больных с атеросклеротической бляшкой не изменилось. В среднем, по группе небиволола, толщина комплекса «интима-медиа» уменьшилась на 7,2% ($p < 0,01$).

В группе небиволола при индивидуальной оценке наблюдались следующие изменения КИМ по данным дуплексного сканирования сонных артерий: у 14 человек (46,6%) на фоне 6 месяцев лечения не было зафиксировано изменений КИМ, ни у одного больного не отмечено увеличение КИМ, у 16 человек (53,3%) толщина КИМ уменьшилась (табл. 5).

Таблица 5
Изменения комплекса «интима — медиа» сонных артерий при лечении квинаприлом и небивололом ($M \pm m$)

Толщина комплекса «интима-медиа», мм	Исходно	Через 6 месяцев
квинаприл	1,185±0,07	1,125±0,07**
небиволол	1,082±0,08	1,023±0,08**

Примечание:** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 6

Показатели	n	Spearman	p
ΔЭЗВД & САД офис исходно	60	-0,33	0,009
ΔЭЗВД & ДАД офис исходно	60	-0,48	0,0007
ΔЭНЗВД & САД офис исходно	60	-0,32	0,012
ΔЭНЗВД & ДАД офис исходно	60	-0,39	0,0002

Таблица 7

Показатели	n	Spearman	p
ΔЭЗВД & САД офис 6 мес	60	-0,08	0,5
ΔЭНЗВД & САД офис 6 мес	60	-0,14	0,3
ΔЭЗВД & ДАД офис 6 мес	60	-0,47	0,0002
ΔЭНЗВД & ДАД офис 6 мес	60	-0,34	0,008

Таблица 8

Показатели	n	Spearman	p
ΔЭЗВД & САД офис 6 мес	30	-0,3	0,1
ΔЭНЗВД & САД офис 6 мес	30	-0,44	0,01
ΔЭЗВД & ДАД офис 6 мес	30	-0,55	0,01
ΔЭНЗВД & ДАД офис 6 мес	30	-0,45	0,01

Таблица 9

Показатели	n	Spearman	p
КИМ 6 мес & ΔСАД офис 6 мес	60	0,3	0,035
КИМ 6 мес & ΔЭЗВД	60	-0,3	0,02

Различие показателей КИМ в группах квинаприла и небиволола к 6 месяцу терапии было статистически незначимым.

Закончили исследование в группе квинаприла 30 человек и в группе небиволола 30 человек. В ходе исследования вышло: в группе квинаприла двое больных (5,7%) после 3-х недель приема препарата в дозе 20 мг/сутки из-за развившегося упорного сухого кашля, потребовавшего отмены препарата; трое больных (8,6%) — после 4 недель приема препарата из-за недостаточной гипотензивной эффективности в максимальной дозировке 40 мг/сутки; в группе небиволола — двое больных (5,7%) после 3 недель приема препарата в дозе 5 мг/сутки из-за развившейся брадикардии, сопровождавшейся выраженной слабостью, утомляемостью, что потребовало отмены препарата, трое больных (8,6%) — после 4 недель приема препарата в максимальной дозировке 10 мг/сутки из-за недостаточной гипотензивной эффективности. У одной больной на фоне приема квинаприла в дозе 40 мг/сут-

ки развился сухой кашель, который прошел после снижения дозы до 30 мг/сутки

При анализе взаимосвязи между степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД и уровнем исходного «офисного» АД в общей группе выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем АД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД. Это говорит о том, что, чем выше исходный уровень АД у больных АГ, тем ниже степень вазодилатации на фоне терапии квинаприлом и небивололом (табл. 6).

При анализе взаимосвязи между степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД и уровнем «офисного» АД в общей группе к 6 месяцам терапии выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем ДАД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД, тогда как корреляция между уровнем САД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД была незначима (табл. 7).

Анализ аналогичной взаимосвязи в группах квинаприла и небиволола дал следующие результаты. В группе квинаприла не выявлено статистически значимой корреляции. В группе небиволола выявлена отрицательная статистически значимая корреляция между ΔЭЗВД, ΔЭНЗВД и уровнем диастолического АД к 6 месяцам терапии, а также между ΔЭНЗВД и уровнем систолического АД к 6 месяцам терапии (табл. 8).

При анализе взаимосвязи между степенью снижения «офисного» АД и степенью прироста ЭЗВД и ЭНЗВД в общей группе не выявлено значимой корреляции. Анализ аналогичной взаимосвязи в группах квинаприла и небиволола дал также незначимую корреляцию.

При анализе взаимосвязи степени изменения КИМ и степени изменения АД в общей группе не выявлено значимой корреляции. Исходная величина КИМ прямо пропорциональна таким показателям как возраст, степень риска, давность АГ, исходный уровень систолического АД. При анализе величины КИМ к 6 месяцу лечения выявлена отрицательная статистически значимая корреляция со степенью прироста ЭЗВД, а также прямая корреляция с уровнем ΔСАД (табл. 9).

Обсуждение

Гипотензивная эффективность квинаприла и небиволола у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

В исследовании отмечена высоко значимая эффективность квинаприла и небиволола как по влиянию на средние показатели систолического и диастолического АД, так и на максимальные показатели АД. Терапия квинаприлом не сопровождалась ни увеличением ЧСС, ни изменениями вариабельности ритма, что свидетельствовало об отсутствии активации

симпатической системы. Этот эффект прослеживался и по среднесуточным показателям, и при раздельном анализе периодов бодрствования и сна. Небиволол на фоне развития гипотензивного эффекта вызывал высоко значимое урежение частоты сердечных сокращений — как среднесуточных, так и максимальных показателей ЧСС. Небиволол оказывал более выраженное гипотензивное действие на ДАД по сравнению с квинаприлом.

Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной взаимосвязи между исходным уровнем АД и приростом ЭЗВД и ЭНЗВД, более сильной с уровнем ДАД, что может говорить о большом влиянии показателей ДАД на состояние эндотелия сосудов. При анализе корреляции между уровнем ДАД и приростом ЭЗВД и ЭНЗВД выявлена тесная отрицательная взаимосвязь, особенно в группе небиволола, что может косвенно свидетельствовать о роли механизмов вазодилатации, связанных с NO.

Влияние квинаприла и небиволола на ЭЗВД и ЭНЗВД у больных эссенциальной артериальной гипертонией.

У пациентов, страдающих артериальной гипертонией, отмечается сниженный вазодилатирующий эффект на различные стимулы, вызывающие высвобождение оксида азота, а также выявляется снижение уровня выделения NO клетками эндотелия сосудов. В ранее проводимых исследованиях изучалась обратимость эндотелиальной дисфункции при лечении квинаприлом. У 129 пациентов, страдавших артериальной гипертонией с ИБС, после 6-месячного периода лечения квинаприлом отмечалось увеличение степени вазодилатации на введение ацетилхолина [4, 5]. Крупных исследований по изучению способности небиволола улучшать вазодилатацию сосудов у больных артериальной гипертонией еще не проводилось, хотя результаты небольших исследований говорят об этом [10].

В нашем исследовании исходно отмечался замедленный и недостаточный вазодилатирующий эффект при пробе с реактивной гиперемией, что свидетельствовало об исходно нарушенной ЭЗВД. ИВД составил 2,5 в обеих группах, что говорит о значительном снижении ЭЗВД при незначительном уменьшении ЭНЗВД. Показатели ИВД свидетельствуют о дефиците эндогенного NO у больных АГ, что означает нарушение механизмов синтеза NO при АГ или же ее усугубление при первичной эндотелиальной дисфункции.

К 6 месяцу терапии в группе квинаприла максимальный прирост ЭЗВД составил 10,1%, в группе небиволола — 12,5%. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении эндотелий-зависимой вазодилатации к 6 месяцу у 50% больных в группе квинаприла, а в группе небиволола — у 66,6% больных (исходно: квинаприл-0%, небиволол-3,3%). Улучшение

ЭНЗВД было незначительным. ИВД к 6 месяцу терапии квинаприлом и небивололом снизился до 1,4 в обеих группах, что говорит о значительном увеличении ЭЗВД при незначительном изменении ЭНЗВД, по сравнению с исходным ИВД. Полученные данные свидетельствуют не только о восстановлении эндотелиальной функции, но и об увеличении эластичности сосудов. Небиволол обладает большей степенью восстановления ЭЗВД на фоне 6 месяцев терапии, по сравнению с квинаприлом.

Влияние квинаприла и небиволола на толщину стенок сонных артерий у больных АГ.

Результаты многих исследований показали, что толщина слоя «интима — медиа» сонных артерий имеет положительную корреляцию с риском сердечно-сосудистых заболеваний и развитием ИБС [11, 12].

Частота увеличения толщины «интима-медиа» с развитием атеросклероза сонных артерий у больных, страдающих транзиторной артериальной гипертонией, сопоставимо с частотой развития сосудистых осложнений у больных со стойкой артериальной гипертонией. При оценке состояния сосудистой стенки сонных артерий после окончания лечения выявлено протективное воздействие квинаприла и небиволола на состояние комплекса «интима — медиа», а также на процессы прогрессирования атеромы.

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий показали, что после 6 месяцев терапии квинаприлом у 20 человек (66%) отмечено уменьшение толщины слоя «интима-медиа». В группе небиволола у 22 человек (73%) было зарегистрировано уменьшение слоя «интима-медиа». Изменений атеросклеротических бляшек, которые были зафиксированы в группе квинаприла у 20 человек (56,6%), а в группе небиволола у 17 человек (46,6%), отмечено не было. Эти результаты могут быть объяснены тем, что препараты, нормализуя эндотелиальную функцию, не только препятствуют дальнейшей гипертрофии комплекса «интима-медиа», но и способствуют ее регрессу и тормозят дальнейшее прогрессирование атеросклеротических бляшек. Действие препаратов на КИМ не различалось. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о тесной обратной взаимосвязи состояния ЭЗВД и величины КИМ. В ходе данного исследования получены данные, что терапевтическое действие квинаприла и небиволола заключается не только в их вазодилатирующих свойствах, но и, в значительной степени, в вазопротективном действии, независимо от степени снижения АД.

Выводы

1. Квинаприл проявил хороший, стабильный гипотензивный эффект при назначении пациентам с эссенциальной АГ, не вызывая нейрогуморальной активации. Небиволол при хорошем гипотензивном

эффекте вызывает стабильную блокаду избыточной активности симпато-адреналовой системы.

2. Квинаприл и небиволол способны оказывать органопротективное воздействие на сосуды. Квинаприл и небиволол нормализуют у больных эссенциальной АГ нарушенную эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую функции резистивных сосудов.

Литература

1. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension - A review//Blood Pressure. 2000. - 9; 4-15.
2. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V. Endothelium - derivative relaxing genes and inhibition of an enzyme of conversion// J. Cardiol. 1995. 24; 76 (15): 3E-12E.
3. Van Zweiten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation//Blood Press Suppl.: 1997; 2: 6770.
4. Taddei S., Virdis A., Chiadoni L. et al. The role of endothelium in human hypertension//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1998 Mar; 7(2): 2039.
5. Noll G., Tschudi M., Nava E., et al. Endothelium and high blood pressure//Jnt. J. Microcirc. Clin. Exp. 1997 Oct; 17(5): 2739.
6. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme//Eur. Heart. J. 1998;19:7-16.
7. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease. BANFF Study//J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 60-6.
8. Tang R., Hennig M., Thomasson B. et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)// J. Hypertens. 2000; 18(2): 197-201.
9. Simon et al. Differential effects of nifedipin and co-amlozid on the progression of early carotid wall changes // Circ. 2001, 103:2949-2954.
10. Nikolaos T., Pitt O. Lim, Thomas M. MacDonald. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study// Circ. 2001; 104:511.
11. Hulthe J., Wikstrand J., Emanuelsson H. et al. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. Stroke. 1997; 28:1189-1194.
12. Kelly J. Hunt, PhD, Greg W. Evans, MA; Aaron R. Folsom, et al. Acoustic Shadowing on B-Mode Ultrasound of the Carotid Artery Predicts Ischemic Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)// Study Stroke. 2001; 32:1120.
13. Nelermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et. al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction// J.A.M.Coll.Cardiol. 1994; 24:1468-1474.

Поступила 11/12-2003