

Г.П. Арутюнов, Т.К. Чернявская, Н.А. Былова, А.А. Бейтуганов, Российский государственный медицинский университет, Ж.Д. Кобалава, Российский университет дружбы народов, Ю.А. Карпов, Российский кардиологический НПК, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Р.С. Овчинников, М.И. Дзидзария, О.Н. Волгина, П.В. Митрофанов, К.Б. Шавгулидзе, Е.Б. Лискина, К.И. Иванов, Н.О. Баланина, Н.Ю. Воеводина, Л.В. Степанова, А.А. Марфунина, городская клиническая больница № 4, г. Москва

## Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию (МЕРКУРИЙ.RU)

Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем курящих. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного С.А. Шальновой и др., среди курящих – 63,2% мужчин и 10% женщин [1]. Анализ встречаемости курения в Западной Европе, выполненный в рамках исследования EUROASPIRE II, показал, что количество курящих варьирует от 14,6% (в Словакии) до 30,1% (в Венгрии) и в среднем составляет 20%, что в три раза меньше, чем этот же показатель в России [2].

Собственный анализ популяции курящих пациентов работоспособного возраста (старше 35 лет, n=489) показал, что в 67% случаев респонденты демонстрируют высокую или умеренную табачную зависимость (>5 баллов по тесту Фагенстрема) [3]. Не прошли тест «готовность к отказу от курения» 75% респондентов (4±0,9 балла) [3]. Таким образом, среди большого числа курящих примерно 70-75% будут продолжать курение в обозримом будущем.

В связи с этим правомерным будет создать новый клинический подход – ординопротекцию у курящего. В первую очередь это касается кардиопротекции.

Однако до настоящего времени остается неясным, как конкретно курение оказывает влияние на тонус сосудов, в частности на тонус коронарных артерий, предопределяя изменение коронарного кровотока. Предполагается, что никотин, монооксид углерода и, по-видимому, другие токсичные вещества воздействуют непосредственно на поверхность эндотелиальных клеток, приводя к снижению синтеза простагландина, тем самым нарушая пристеночный кровоток [4] и стимулируя пролиферацию эндотелия и интимы (утолщение комплекса интимы-медиа) [5]. Интересно отметить, что курение приводит не только к увеличению монооксида углерода, циркулирующего в крови, но и в ближайшие минуты после курения повышается циркуляция в крови измененных эндотелиальных клеток, то есть происходит процесс их «слущивания» [6]. Таким образом, вдыхание дыма приводит к острой (немедленной) эндотелиальной дисфункции и слущиванию клеток эндотелия в ответ на воздействие никотина.

Можно предположить, что такие изменения в клетках эндотелия коронарных артерий, отвечающего за тонус, а потому и за объемный кровоток, не могут не сказаться в дальнейшем на клиническом состоянии пациента.

При этом следует помнить, что J. Vita [7] еще в 1992 г. показал, что у пациентов с минимальными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) в значимом проценте (>30%) случаев возможна извращенная реакция на ацетилхолин, то есть вместо вазодилатации наступает вазоконстрикция. Кроме того, этот же автор отметил значимое усиление ответа на вазоконстрикторы, например на норэдреналин. Для объяснения такого феномена обычно используют результаты работы E. Nabel (1988), изучавшего влияние холодной пробы (то есть стимуляции симпатической системы) на коронарный кровоток [8]. Хорошо известно, что в ответ на холодное воздействие происходит выброс катехоламинов в синапсах, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10-30%. То есть катехоламины увеличивают работу сердца и скорость коронарного кровотока у здоровых людей, стимулируя  $\beta_1$ -рецепторы. Параллельная стимуляция  $\beta_2$ - и в последующем  $\alpha_1$ -рецепторов приводит к высвобождению оксида азота, что ведет к смене вазоконстрикции

на вазодилатацию. Однако измененный выбросом оксида азота, что и приводит к выраженному преобладанию вазоконстрикции [3].

Таким образом, налицо все предпосылки для проведения серии пилотных исследований по оценке эффективности сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов.

Цель исследования – сравнить эффективность двух ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), лизиноприла и квинаприла, по выраженности влияния на эндотелиальную дисфункцию и факторы риска у длительно курящих пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

### Материалы и методы исследования

#### Дизайн исследования

Исследование открытое в параллельных группах, рандомизированное. Продолжительность периода наблюдения 112 дней – 8 визитов (рис. 1). Объем обследования пациентов представлен в таблице 1.

Рандомизация осуществлялась по таблице случайных чисел: четные числа соответствовали ветви квинаприла, нечетные – лизиноприла.

Критерии включения и исключения позволили сформировать популяцию пациентов с АГ и ИБС, но которые не получали терапии к началу исследования.

Скрининг осуществлялся среди рабочих промышленных предприятий и лиц, обратившихся в поликлинику по поводу острых респираторных вирусных заболеваний. Скринированы 437 человек, включены в исследование – 115.

Этическая экспертиза осуществлялась этическим комитетом Российского государственного медицинского университета и локальным этическим комитетом Городской клинической больницы № 4.

Исследование проводили под контролем наблюдательного комитета: академика Г.И. Сторожакова, профессора Г.Е. Гендлина, профессора И.И. Чукаевой, профессора О.А. Кисляка, члена-корреспондента РАМН В.В. Банина.

Для сравнения в исследование выбрали два ИАПФ, имеющих принципиальное фармакологическое различие. Квинаприл обладает в 5,5 раза большей аффинностью к тканевому АПФ, чем лизиноприл. Кроме того, квинаприл обладает липофильностью, а лизиноприл нет [9].

Титрация препаратов: стартовую дозу квинаприла (20 мг/сут) на 14-й день повышали до 40 мг/сут, при недостижении уровня артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст. на 28-й день к терапии добавляли гидрохлортиазид (12,5 мг), доза которого на визите 5 могла быть увеличена до 25 мг. По аналогичной схеме титровали лизиноприл. Средняя доза квинаприла 38,5 мг/сут, средняя доза лизиноприла 19,4 мг/сут. Число пациентов на комбинированной терапии (исследуемый препарат с гидрохлортиазидом) составило 8 и 7 соответственно.



Рис. 1. Дизайн исследования

Параметр	Скрининг	Рандомизация	Титрация дозы исследуемых препаратов	Поддерживающая фаза		
				2 мес	3 мес	4 мес
Номер визита	1-й	2-й	3, 4, 5-й	6-й	7-й	8-й
Сроки визитов (±3 дня)	День 7-й	День 0-й	Дни 14-, 28-, 42-й	День 56-й	День 84-й	День 112-й
Получение информированного согласия	+					
Анамнез	+					
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+
Контроль массы тела	+	+		+	+	+
АД каузальное	+	+	+	+	+	+
Суточный мониторинг АД	+					+
ЭКГ	+					
Лабораторные исследования	+	+	+	+	+	+
Велозргометрия	+					+
Определение МАУ (тест-полоски)	+					
Определение МАУ количественно (УСАМ, ИСАМ)		+				+
Определение СПВ		+				+
Определение ПЗВД		+				+

Примечание: МАУ – микроальбуминурия, СПВ – скорость распространения пульсовой волны, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация.

Показатели	Группа квинаприла (n=58)	Группа лизиноприла (n=57)	p
Возраст, годы	50,6±11,1	52,6±12,2	0,36
Пол, м/ж	51/7	48/9	
Длительность АГ, годы*	15,9±2,9	12,8±3,5	0,0001
Среднее дневное АД, мм рт. ст.	149±2/92±1	150±3/94±2	>0,05
Среднее ночное АД, мм рт. ст.	135±1/86±2	136±2/85±1	>0,05
Среднее каузальное САД, мм рт. ст.	155±2	156±1	>0,05
Среднее каузальное ДАД, мм рт. ст.	94±3	95±2	>0,05
Детское пассивное курение, п/годы	27/14,5±3,8	19/12,9±4,9	>0,05
Продолжительность курения, годы	28,1±7,9	25,7±10,3	0,163
Количество сигарет в сутки	19,6±5,6	22,2±6,1	0,019
Курят легкие сигареты	24	30	
Тест Фагенстрема, баллы	7,3±0,9	6,9±1,3	0,057
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±2,7	28,7±3,2	0,279
Окружность талии м/ж, см	104±9,8/95±12,1	101±8,8/99±10,8	0,087/0,064
Уровень образования:			
высшее	4	2	
среднее	15	11	
неоконченное среднее	39	44	
Средний уровень потребляемых ккал в сутки	2 873±321	2 589±407	0,0001

\*Уточнялась при сборе анамнеза (среднее рассчитывали по устным данным пациентов).

Продолжение на стр. 58.

Г.П. Арутюнов, Т.К. Чернявская, Н.А. Былова, А.А. Бейтуганов, Российский государственный медицинский университет, Ж.Д. Кобалава, Российский университет дружбы народов, Ю.А. Карпов, Российский кардиологический НПК, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Р.С. Овчинников, М.И. Дзидзария, О.Н. Волгина, П.В. Митрофанов, К.Б. Шавгулидзе, Е.Б. Лискина, К.И. Иванов, Н.О. Баланина, Н.Ю. Воеводина, Л.В. Степанова, А.А. Марфунина, городская клиническая больница № 4, г. Москва

## Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию (МЕРКУРИЙ.RU)

Продолжение. Начало на стр. 57.

### Клиническая характеристика пациентов

Данные, приведенные в таблице 2, показывают, что абсолютное большинство больных имели длительный анамнез АГ и курения. Обращает на себя внимание большое количество пациентов с наличием пассивного курения в детстве. Средняя же продолжительность активного курения составила приблизительно 25 лет. Большая часть пациентов имела идеальную массу тела — индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. Показатели теста Фагенстрема (7 баллов и более) свидетельствуют о высокой приверженности к курению. Среди включенных число пациентов, набравших 4 балла по тесту Фагенстрема, составило 100%, 5 баллов — 65%. В результате анализа данных лабораторных показателей (табл. 3) у всех пациентов был отмечен высокий исходный уровень асептического воспаления (уровень С-реактивного белка (СРБ) более 5 мг/л и высокий уровень микроальбуминурии — МАУ). Обращает на себя внимание высокая скорость распространения пульсовой волны (СПВ) (13,2±3,7 и 12,8±2,2 м/с в группах квинаприла и лизиноприла). Выраженное поражение органа-мишени (сосуда) у пациентов, включенных в исследование, подтверждалось исходными значениями потокзависимой вазодилатации (ПЗВД). Абсолютное большинство пациентов (73%) были нон-дипперами.

Таким образом, для всех включенных в исследование пациентов был характерен повышенный риск сердечно-сосудистых событий (рис. 2). Риск по Фремингемской шкале составил:

- 10–20% — у 24% пациентов;
- 20–40% — у 68% пациентов;
- более 40% — у 8% пациентов.

### Результаты исследования

#### Уровень АД

Исходный уровень АД составил 155±6/94±3 мм рт. ст. в группе квинаприла и 156±5/95±2 мм рт. ст. в группе лизиноприла. Как показано на рисунке 3, в обеих группах на фоне лечения снижались и систолическое АД (САД), и диастолическое АД (ДАД). В группе квинаприла САД снизилось на 27 мм рт. ст., ДАД — на 14 мм рт. ст., а в группе лизиноприла САД снизилось на 24,2 мм рт. ст., ДАД — на 11,9 мм рт. ст. Однако следует отметить, что полученное в группе квинаприла большее снижение САД и ДАД статистически недостоверно по сравнению с группой лизиноприла (p>0,05). Кроме того, следует обратить внимание на изменение АД в течение суток (рис. 4) на фоне приема различных схем гипотензивной терапии. Так, на фоне приема квинаприла снижаются САД и ДАД, особенно в ночные и ранние утренние часы (24% нон-дипперов перешли в группу дипперов).

Показатели	Группа квинаприла	Группа лизиноприла
ОХС, ммоль/л	6,2 ± 0,9	6,0 ± 1,1
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,0 ± 0,7	4,2 ± 0,5
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,75 ± 0,2	0,65 ± 0,35
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,2
Глюкоза крови, ммоль/л	4,5 ± 0,2	4,6 ± 0,3
МАУ, мг/сут	79,9 ± 15,5	67,5 ± 21,9
Креатинин, мкмоль/л	134,5 ± 9,1	127 ± 10,3
СРБ, мг/л	6,6 ± 0,7	7,0 ± 0,9
УСАМ, нг/мл	291 ± 23,3	267 ± 20,9
ТСАМ, мг/мл	679 ± 31,3	650 ± 30,9

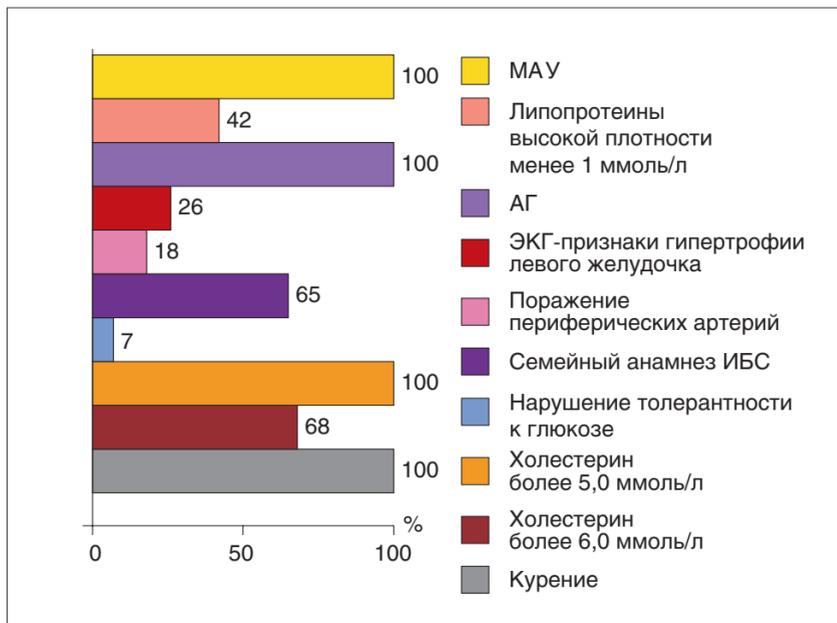


Рис. 2. Распространенность факторов риска ИБС в изучаемой популяции

### Изменение ПЗВД

В обеих группах повышаются показатели ПЗВД: в группе квинаприла увеличение составило 2%, в группе лизиноприла — 0,7% (p<0,02). Таким образом, квинаприл в большей степени оказывает влияние на ПЗВД, повышая ее уровень (рис. 5).

#### Критерии включения.

1. Курение в течение более 10 лет. Количество сигарет, выкуриваемых в день, более 15.
2. Пациенты с мягкой и умеренной АГ, имеющие среднесуточные цифры АД <180/110 мм рт. ст., но >135/85 мм рт. ст. и казуальное АД >140/90 мм рт. ст. и <179/110 мм рт. ст.
3. Наличие МАУ (определение тест-полоской), отсутствие хронических заболеваний почек.

4. Общий холестерин сыворотки >5 ммоль/л.

5. Стенокардия функционального класса, подтвержденная тестом велоэргометрии.

6. Возможность и желание подписать информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии не включения.

1. Наличие в анамнезе каких-либо хронических заболеваний.
2. Пациент имеет алкогольную или лекарственную (наркотическую) зависимость, психическое заболевание или недееспособен.
3. Наличие манифеста сердечно-сосудистых событий.
4. Гиперкалиемия (уровень калия в крови >5,5 ммоль/л).
5. Женщины до наступления менопаузы, не использующие адекватную контрацепцию.
6. Исходный уровень креатинина сыворотки крови, превышающий верхнюю границу нормы <50%.

#### Изменение СПВ

Исходно средние значения СПВ в группе квинаприла составили 11,3±0,7 м/с, а в группе лизиноприла — 11,7±0,2 м/с, однако разница между этими показателями не была статистически достоверной (p>0,05). В обеих группах отмечено уменьшение показателей СПВ. Уже на 90-й день наблюдения

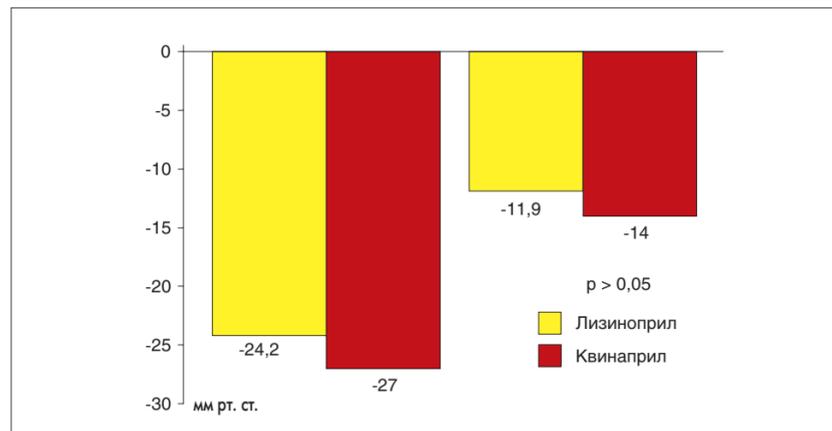


Рис. 3. Динамика АД

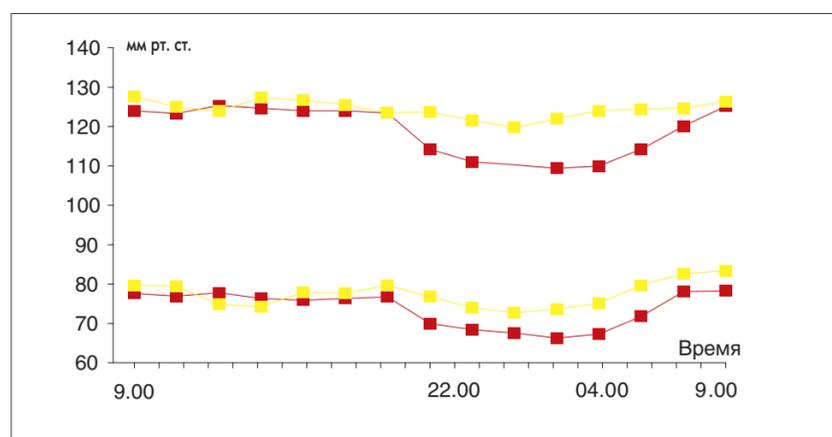


Рис. 4. Влияние препаратов на уровень среднего АД

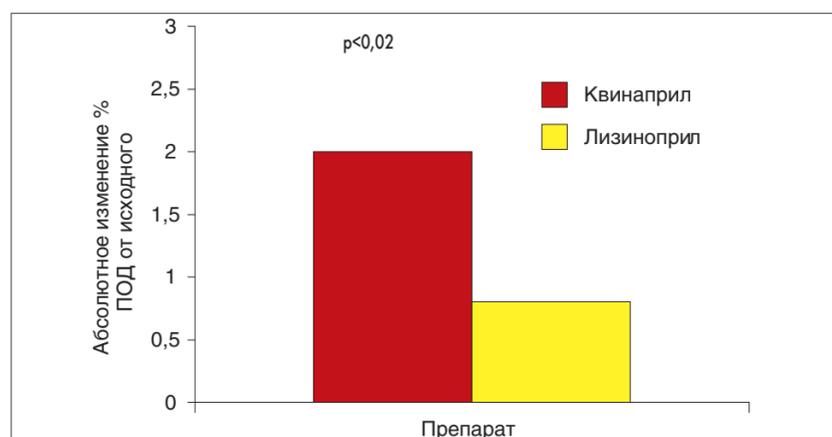


Рис. 5. Влияние на ПЗВД плечевой артерии

были получены статистически достоверные различия по группам: в группе квинаприла –  $9,5 \pm 0,1$  м/с, в группе лизиноприла –  $11,2 \pm 0,6$  м/с ( $p=0,025$ ) (рис. 6).

#### Изменение толерантности к физическим нагрузкам

При выполнении исходного нагрузочного теста у пациентов обеих групп клинически значимая депрессия сегмента ST определялась на 12-й минуте теста, что соответствовало нагрузке 100 Вт. Через 90 дней лечения у 46% пациентов группы квинаприла депрессия сегмента ST определялась на 17-й минуте выполнения теста, что соответствовало нагрузке 150 Вт, а у 64% больных проба оказалась «отрицательной». У 84% пациентов группы лизиноприла через 90 дней лечения депрессия сегмента ST определялась на 15-й минуте теста, что соответствовало нагрузке 125 Вт, и только у 16% пациентов проба оказалась «отрицательной». Таким образом, на фоне терапии квинаприлом статистически достоверно увеличивается время развития ишемии миокарда при нагрузочных тестах (рис. 7).

#### Изменение уровня СРБ

В ходе всего периода наблюдения в обеих группах уровень СРБ был повышен ( $7,3 \pm 0,4$  мг/л). Однако на фоне приема квинаприла отмечалась тенденция к еще большему росту уровня СРБ в крови (исходно –  $7,5 \pm 0,5$  мг/л, на 90-й день наблюдения –  $7,9 \pm 0,1$  мг/л). Аналогичная картина отмечена и в группе лизиноприла. Эти изменения не являются статистически достоверными и не могут быть объяснены с точки зрения имеющихся в настоящее время теорий. Вполне возможно, что столь высокий уровень СРБ просто характерен для курящих (рис. 8).

#### Изменение уровня МАУ

Исходный уровень МАУ в среднем составил: в группе квинаприла –  $132,1 \pm 0,1$  мг/сут, в группе лизиноприла –  $128,3 \pm 0,05$  мг/сут ( $p>0,05$ ). Как и следовало ожидать, на фоне применения гипотензивной терапии уровень МАУ снижался и составил: в группе квинаприла –  $75,3 \pm 0,01$  мг/сут, в группе лизиноприла –  $87,4 \pm 0,06$  мг/сут ( $p=0,033$ ). Таким образом, снижение уровня МАУ в группе квинаприла было статистически более значимым (рис. 9).

#### Изменения уровня холестерина

При оценке липидного спектра исходно и на фоне терапии изменений выявлено не было, за исключением тенденции к снижению уровня общего холестерина (ОХС) в группе квинаприла (исходно –  $6,4 \pm 0,03$  ммоль/л, на 90-й день наблюдения  $5,7 \pm 0,03$  ммоль/л). Однако, по нашему мнению, полученные данные не могут являться доказательством такого влияния ИАПФ, как снижение холестерина, и требуются повторные дополнительные исследования (рис. 10).

#### Обсуждение результатов

Медикаментозное влияние на эндотелиальную дисфункцию у курящих

В клинической кардиологии наблюдается диссонанс между количеством работ, посвященных изменению эндотелиальной функции у хронических курильщиков, и попытками ее медикаментозной коррекции. Поиск, выполненный по критериям «рандомизированное контролируемое исследование с количеством обследованных включенных пациентов более 100», не выявил ни одного исследования. Таким образом, современный опыт основан на единичных работах с незначительным количеством пациентов. Следует признать, что нам не удалось обнаружить работы, посвященные изучению особенностей фармакокинетики препаратов у курящих пациентов. Единичные работы, как нам представляется, целесообразно разделить по принципу используемого препарата.

#### Ингибиторы АПФ

Работа R. Battler et al. основана на предположении о сходстве изменений эндотелия у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и у курящих [10]. Авторы предположили, что ИАПФ, возможно, будет так же эффективен и длительно курящих и не имеющих АГ, как и у больных СД. В исследование включены 23 курящих пациента (средний возраст –  $38 \pm 12$  лет), 13 из них получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут. В соответствии с критериями отбора продолжительность курения была свыше 20 лет (в среднем 21 год, а количество выкуриваемых сигарет – 19 в день). Лечение продолжалось 8 нед. Эндотелиальную функцию оценивали по изменению объема кровотока через предплечье

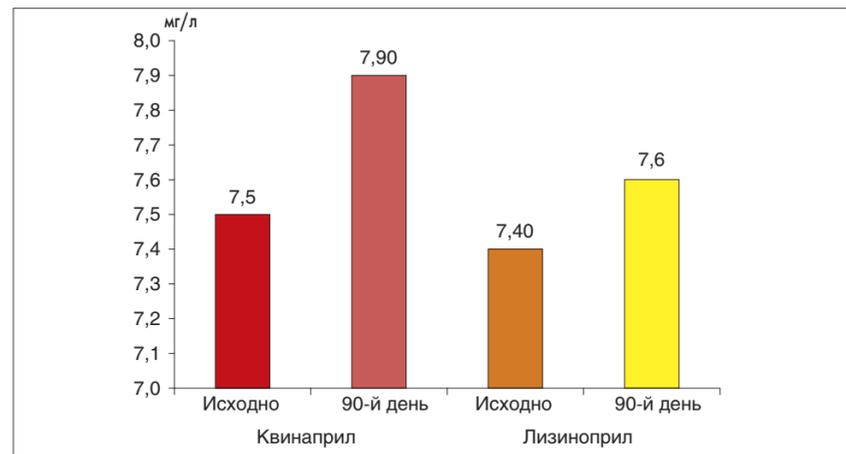


Рис. 8. Изменение уровня СРБ на фоне применения квинаприла и лизиноприла

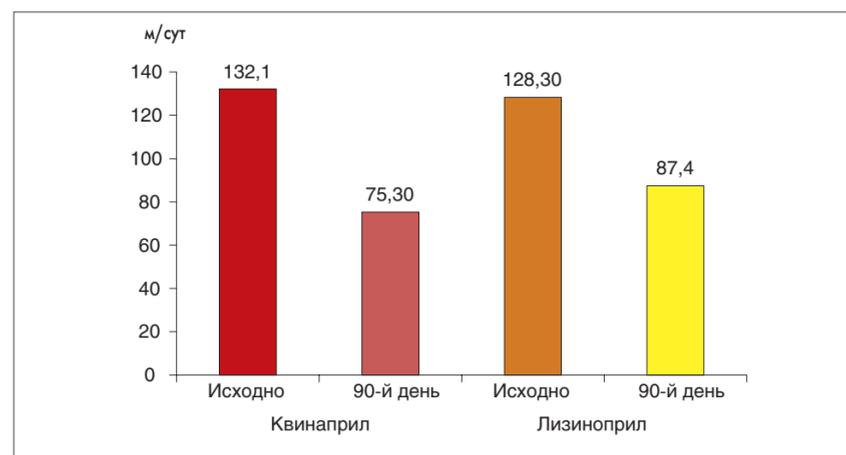


Рис. 9. Влияние на уровень МАУ квинаприла и лизиноприла

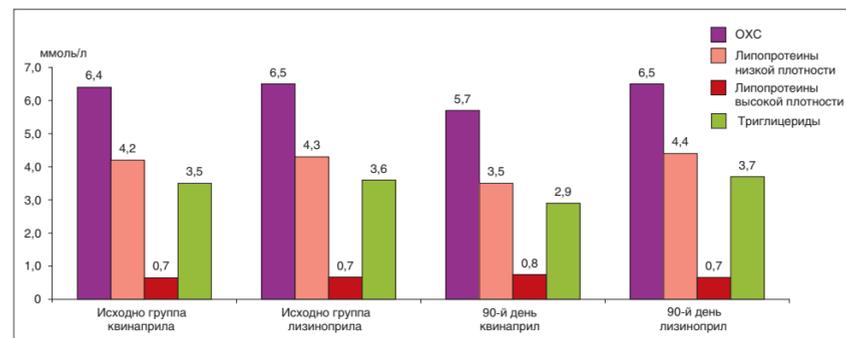


Рис. 10. Изменение показателей липидного спектра на фоне приема квинаприла и лизиноприла

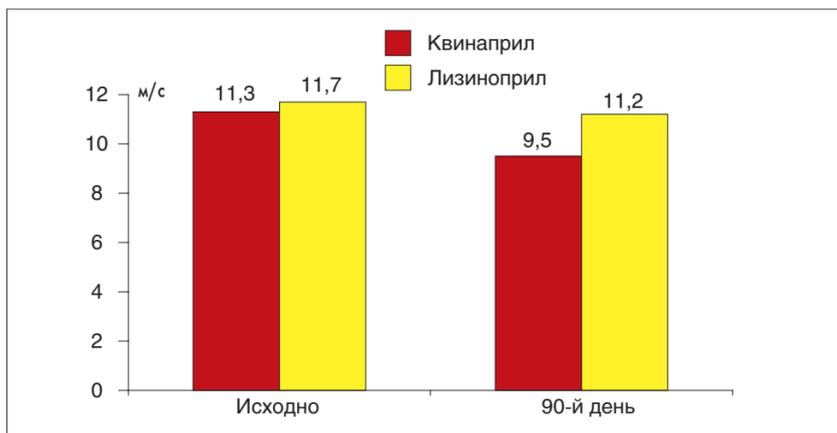


Рис. 6. Влияние на СДВ

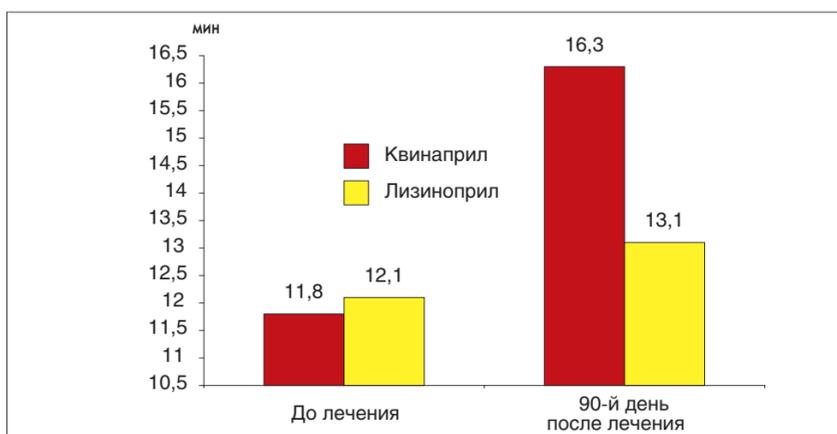


Рис. 7. Изменение толерантности к физическим нагрузкам

при внутриаартериальном введении эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых вазодилаторов, и эндотелийзависимого вазоконстриктора (ацетилхолин, нитропруссид и монометил L-аргинин соответственно). Лизиноприл на 20% по сравнению с плацебо увеличил объемный кровоток в ответ на ацетилхолин, а также достоверно улучшил реакцию на вазоконстриктор. Таким образом, впервые было показано, что у хронических курильщиков, не имеющих других факторов риска, прием ИАПФ достоверно улучшает функцию эндотелиальных клеток. Аналогичные данные были получены в работе S. Chalou [11]. Это сообщение приобретает конкретное прикладное клиническое значение, особенно в контексте работы M.P. Pellegrini [12], показавшего, что применение витамина С в дозе 1 г/сут в течение 35 дней не привело к улучшению исходного состояния эндотелия. А если учесть, что в работы R. Battler и M.P. Pellegrini были включены пациенты с исходно нормальным АД, то можно предположить, что функция эндотелия у курящих более чувствительна к уровню брадикинина (действие ИАПФ), чем к действию антиоксидантов. При анализе воздействия витамина С нельзя исключить тот факт, что для влияния на эндотелий имеет значение способ введения препарата. Так, в работах T.H. Shindler и G.E. Drossos показано, что внутривенное введение витамина С обладает способностью улучшать функцию эндотелия коронарных артерий, даже превосходя по эффекту дилтиазем

[13, 14]. Окажет ли этот факт влияние на смертность, предположить сложно, так как в исследованиях были использованы результаты, полученные на 60 (суммарно) пациентах, а в исследовании HPS (субпопуляция курящих пациентов с СД составила 2970) не отмечено влияния на сердечно-сосудистые исходы 600 мг витамина С ежедневно в течение 5 лет.

С другой стороны, по-видимому, нельзя утверждать, что в популяции курящих и имеющих АГ будет получен результат, аналогичный описанному в работе R. Battler, при терапии ИАПФ. Так, оказалось, что количество сердечно-сосудистых исходов достоверно различилось в зависимости от степени снижения ДАД. Однако если у больных с СД и гиперхолестеринемией снижение уровня ДАД ( $\geq 90$ ,  $\geq 85$  и  $\geq 80$  мм рт. ст.) приводило к снижению числа сердечно-сосудистых исходов, то у курильщиков наблюдалась обратная тенденция. И хотя это только ретроспективный субанализ в исследовании HOT [15], он делает актуальным вопрос, по крайней мере, о расчете безопасной скорости снижения АД у курящих пациентов.

В исследовании TREND оценивали влияние квинаприла в сравнении с плацебо на функцию эндотелия коронарных артерий у 129 больных с клиническими проявлениями ИБС. Для включения в исследование пациентам проводили коронароангиографию, в ходе которой оценивали реакцию коронарных артерий на

Продолжение на стр. 60.

Г.П. Арутюнов, Т.К. Чернявская, Н.А. Былова, А.А. Бейтуганов, Российский государственный медицинский университет, Ж.Д. Кобалава, Российский университет дружбы народов, Ю.А. Карпов, Российский кардиологический НПК, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Р.С. Овчинников, М.И. Дзидзария, О.Н. Волгина, П.В. Митрофанов, К.Б. Шавгулидзе, Е.Б. Лискина, К.И. Иванов, Н.О. Баланина, Н.Ю. Воеводина, Л.В. Степанова, А.А. Марфунина, городская клиническая больница № 4, г. Москва

## Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию (MERCUрий.RU)

Продолжение. Начало на стр. 57.

вазодилатор ацетилхолин в различных концентрациях. Ангиографические и клинические признаки ИБС являлись основными для включения в исследование. После рандомизации часть пациентов (n=65) получала квинаприл в дозе 40 мг/сут (1 прием) в течение 6 мес. Первичной точкой в исследовании была степень изменения по сравнению с исходными параметрами реакции коронарных артерий на ацетилхолин. Изменения оценивались в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий через 6 мес в ходе второй коронароангиографии. На рисунке 11 показано, что в ходе лечения квинаприлом произошло существенное улучшение функционального состояния эндотелия коронарных артерий по сравнению с лечением плацебо. Так, у пациентов, получавших квинаприл, прирост вазодилатации составил 4,5% по сравнению с прогрессивным ухудшением этой реакции (то есть развитие стойкой парадоксальной реакции – вазоконстрикции в ответ на вазодилатор) у пациентов, получавших плацебо (-0,1%). Эти различия были зафиксированы при введении низких доз ацетилхолина –  $10^{-6}$  ммоль/л. При введении больших доз ацетилхолина ( $10^{-4}$  ммоль/л) отмечены более выраженные различия в реакции коронарных артерий. Так, прирост вазодилатации составил 12%, а в группе плацебо

развился более выраженный вазоспазм (-0,8%). На рисунке 12 представлены ангиограммы двух типичных пациентов из исследования TRENД. На нем четко видны различия в реакции сегментов коронарных артерий на пиковую концентрацию ацетилхолина. На коронарных ангиограммах пациента группы плацебо видна парадоксальная реакция в ответ на ацетилхолин, в то время как у пациента группы квинаприла в ответ на введенный вазодилатор наступала адекватная вазодилатация. Таким образом, 6-месячное лечение квинаприлом привело к нормализации реакции коронарных артерий.

Особый интерес представило изучение кровотока в зонах миокарда, кровоснабжаемых измененными сегментами коронарных артерий, то есть микроциркуляция. У 29 пациентов в рамках субанализа оценивался микроциркуляторный кровоток [16]. Сопоставление изменений микроциркуляторного кровотока в ответ на воздействие ацетилхолина показало, что 6-месячная терапия квинаприлом (40 мг/сут) привела к 28% его увеличению, в то время как в группе плацебо введение ацетилхолина вызвало парадоксальную реакцию, выразившуюся в 24% снижении микроциркуляции (p=0,13). Эти результаты выявили четко обозначенную тенденцию к улучшению эндотелиальной функции в микрососудах миокарда при терапии квинаприлом.

Суммируя эффект, проявившийся в достоверной вазодилатации макрососуда и увеличении суммарного объемного кровотока через микрососудистое русло, можно прийти к выводу, что квинаприл оказывает эндотелийвосстанавливающий эффект на всех уровнях коронарной артерии.

Ретроспективный анализ влияния квинаприла на функцию эндотелия у курящих пациентов убедительно показывает существующие различия между курящими и некурящими пациентами. Обобщенные показатели коронароангиограмм 23 курящих и 82 некурящих пациентов с интервалом в 6 мес основывались на анализе реакции сосуда в 105 наиболее измененных сегментах и анализе реакции во всех 300 сегментах коронарных артерий. Кроме характера ответа, изучался средний диаметр коронарной артерии в исходно измененных сегментах и усредненно по всей коронарной артерии. Важно отметить, что исходные данные в группах сравнения достоверно не различались. Через 6 мес у пациентов, получавших квинаприл, произошло улучшение показателей (как у курящих, так и некурящих) по сравнению с плацебо. Через 6 мес у некурящих, получавших плацебо, не произошло изменений сосудистой реакции (8,3 против 8,0%), в то время как у некурящих, получавших квинаприл, значительно ослабла реакция вазоконстрикции (2,7 против 13,2%). У курящих, получавших плацебо, отмечено усиление реакции вазоконстрикции с 17,2 до 21,7% (p>0,05), у курящих же пациентов, получавших квинаприл, произошло значимое снижение вазоконстрикции – с 17,9 до 0,5% (!) (p=0,002). На рисунке 12 четко видна вазодилатация в ответ на воздействие ацетилхолином у пациента, получавшего квинаприл, в то время как больной, получавший плацебо, продемонстрировал парадоксальную вазоконстрикцию в ответ на введение вазодилатора ацетилхолина.

Таким образом, влияние квинаприла было более выражено у пациентов с исходно более измененным эндотелием коронарных артерий, то есть разница между курящими (17,9%) и некурящими (13,2%) через 6 мес составила 4,7%!

Применение ИАПФ оказалось эффективным при коррекции функции эндотелия. Эффект ИАПФ, по-видимому, превосходит эффект антиоксидантов.

### Антагонисты кальция

На сегодняшний день нам удалось обнаружить всего лишь одну работу К. Yamasaki, исследовавшего влияние нифедипина на функцию эндотелия у 10 хронически курящих пациентов без АГ и других факторов риска развития коронарной болезни сердца [17]. Нифедипин в дозе 20 мг/сут в течение 4 нед не привел к снижению АД и ЧСС по сравнению с исходными значениями, однако на этом фоне, начиная со второй недели лечения, произошло достоверное улучшение эндотелиальной функции. Прекращение приема препарата вернуло показатели объемного кровотока через предплечье к исходным значениям. Таким образом, в работе продемонстрирован четкий эффект влияния антагонистов кальция на функцию эндотелия, не зависящий от уровня АД.

### Влияние антиагрегантов

Известно исследование К. Oida, изучавшего влияние цилостазола – антиагреганта, обладающего вазодилатирующим эффектом, который оценивался у 20 курящих (более 10 лет курения, свыше 10 сигарет в сутки) [18]. Введение препарата в дозе 150 мг/сут в течение 2 нед привело к значимому улучшению вазодилатирующей функции эндотелия. Достигнутый в ходе лечения эффект делал вазодилатацию у пациентов, получающих цилостазол, идентичной вазодилатации у некурящих. Однако при отмене препарата через 2 нед показатели вазодилатации возвращались к исходным значениям.

### Влияние статинов

Не удалось обнаружить работ по оценке эффекта статинов на эндотелий у курящих. Единственным косвенным источником оценки эффективности такого влияния статинов является исследование HPS [19]. Представляет интерес сопоставить эффект статинов и антиоксидантов на конечные сердечно-сосудистые исходы. В исследовании получены данные о влиянии статинов и антиоксидантов на пациентов с различной активностью курения. Антиоксиданты не оказали эффективного влияния на частоту сердечно-сосудистых исходов у курящих пациентов, статины были в среднем на 23% эффективнее. Нет данных о том, зависел ли этот эффект от уровня липопротеинов низкой плотности или уровня маркеров воспаления, однако абсолютно очевидно, что наибольший успех достигнут в группе прекративших курить, то есть не получавших прямого токсического воздействия на эндотелий. Действие статинов ослабевало по мере усиления курения, то есть увеличения потребления никотина.

Аналогичные данные приводит Н. Millionis, выполнивший метаанализ по оценке влияния статинов на курящих пациентов при первичной и вторичной профилактике [20]. Снижение риска летального исхода в группе курящих при первичной и вторичной профилактике было значительно ниже, чем в группе прекративших курить или не куривших. Тем самым создается впечатление, что монотерапия статинами будет менее эффективна как в рамках первичной, так и вторичной профилактики, чем комбинация статинов с другим вазопротектором.

В нашем исследовании впервые производилось прямое сопоставление двух ИАПФ, различающихся по родству к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Квинаприл обладает достоверно большим средством к тканевой РААС, чем лизиноприл, это различие привело к достоверно большему влиянию квинаприла на спектр суррогатных точек. Так, к числу наиболее важных различий следует отнести ПЗВД и влияние квинаприла на характер ночного АД. Можно предполагать, что курящий пациент, принимающий квинаприл, улучшая функцию эндотелия, снижает вероятность парадоксальной реакции коронарных артерий.

### Литература

1. Онищенко Г. Г. Информационное письмо главного санитарного врача от 04.05.2000 // www.non-smoking.ru.
2. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22 (7). – P. 554-572.
3. Александров А. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Распространение курения среди врачей РФ // www.non-smoking.ru.
4. Pittilo M.R. Cigarette smoking, endothelial injury and atherosclerosis // Int J Exp Pathol. – 2000. – Vol. 81 (4). – P. 219-230.
5. Hamasaki H., Sato J., Masuda H. et al. Effect of nicotine on the intimal hyperplasia after endothelial removal of the rabbit carotid artery // Gen Pharmacol. – 1997. – Vol. 28 (5). – P. 653-659.
6. Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A. et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets // Clin Pharmacol Ther. – 1985. – Vol. 37 (5). – P. 529-533.

Статья впервые опубликована в журнале «Сердце», № 4, Т. 6, 2007 г.

Печатается с разрешения редакции.

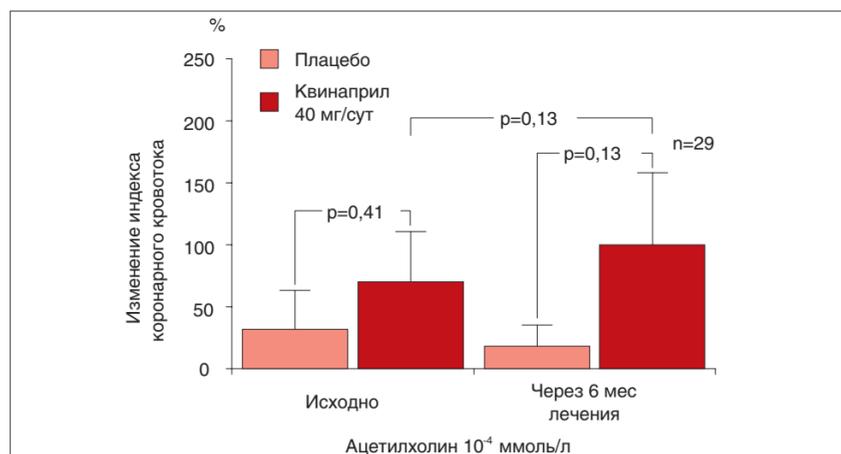


Рис. 11. TRENД: влияние квинаприла на микрососудистый коронарный кровоток

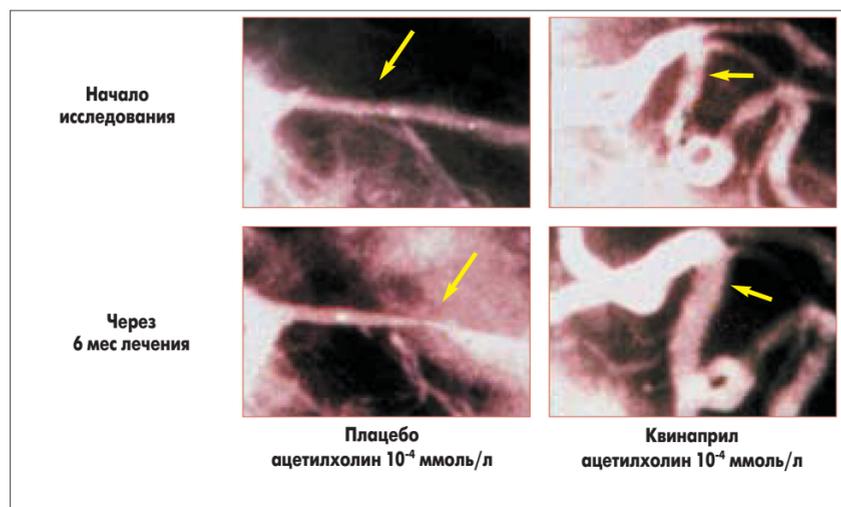


Рис. 12. TRENД: сравнительные ангиограммы