

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

Рабочая группа: Арутюнов Г. П.¹, Кобалава Ж. Д.², Карпов Ю. А.³, Чернявская Т. К.¹, Овчинников Р. С.⁴, Былова Н. А.¹, Дзидзария М. И.⁴, Волгина О. Н.⁴, Митрофанов П. В.⁴, Шавгулидзе К. Б.⁴, Лискина Е. Б.⁴, Бейтуганов А. А.¹, Иванов К. И.⁴, Баланина Н. О.⁴, Воеводина Н. Ю.⁴, Степанова Л. В.⁴, Марфунина А. А.⁴

¹ – ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава», Москва, ² – ГОУ ВПО «РУДН Росздрава», Москва,

³ – ФГУ «РКНПК Росздрава», НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова, Москва, ⁴ – ГУЗ ГКБ № 4 ДЗ г. Москвы

Резюме

Актуальность. До настоящего времени остается неясным, каким образом курение влияет на тонус сосудов, в частности, на тонус коронарных артерий, приводя к изменению коронарного кровотока. Предполагается, что никотин, монооксид углерода и, по-видимому, другие токсичные вещества воздействуют непосредственно на поверхность эндотелиальных клеток, приводя к снижению синтеза простацилина, тем самым нарушая пристеночный кровоток и стимулируя пролиферацию эндотелия и интимы (утолщение комплекса интима-медиа). **Цель.** Сравнить выраженность влияния двух иАПФ, лизиноприла и квиноприла, на эндотелиальную функцию и ФР у длительно курящих пациентов с АГ. **Материалы и методы.** В исследование включено 115 пациентов с АГ и средним стажем курения 25 лет, которые были рандомизированы на две группы – получавших квиноприл (средняя доза 38,5 мг/сут) и лизиноприл (средняя доза 19,4 мг/сут). Длительность наблюдения 112 дней. Оценивались динамика АД, уровня С-реактивного белка (СРБ), микроальбуминурии (МАУ), поток-зависимая вазодилатация, скорость пульсовой волны, толерантность к физическим нагрузкам, липидный профиль. **Результаты.** Квинаприл, обладающий достоверно большим сродством к тканевой РААС, чем лизиноприл, оказал достоверно большее влияние на спектр суррогатных точек. Так, к числу наиболее важных различий следует отнести влияние на поток-зависимую вазодилатацию и характер ночного АД. Можно предполагать, что курящий пациент, принимающий квиноприл, улучшая функцию эндотелия, снижает вероятность парадоксальной реакции коронарных артерий.

Summary

Urgency. Up to the present it is still unclear how smoking influences vascular tone, in particular coronary tone resulting in changed coronary blood flow. It was suggested that nicotine, carbon monoxide and apparently other toxic substances directly affect the surface of endothelial cells thereby reducing prostacyclin synthesis, disturbing the parietal blood flow and stimulating endothelial and intimal proliferation (thickening of intima-media complex). **Aim.** To compare effects of two ACEI, lisinopril and quinapril on the endothelial function and RF in long-term smoker patients with AH. **Materials and methods.** Study included 115 patients with AH and mean duration of smoking of 25 years. Patients were randomized to a quinapril (mean dose 38.5 mg/day) group or lisinopril (mean dose 19.4 mg/day) group. Follow-up duration was 112 days. The BP dynamics, C-reactive protein (CRP), microalbuminuria (MAU), flow-dependent vasodilation, pulse wave velocity, exercise tolerance and lipid profile were evaluated. **Results.** Quinapril which possesses a significantly greater affinity to tissue RAAS than lisinopril exerted significantly more effect on the spectrum of surrogate endpoints. Thus, the most important differences included the effect on flow-dependent vasodilation and pattern of night BP. We suggest that a smoking patient who takes quinapril improves the endothelial function and reduces the probability of paradoxical response of coronary arteries.

Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем курящих. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного С. А. Шальной и др. [1], среди курящих 63,2% мужчины и 10% женщины. Анализ встречаемости курения в Западной Европе, выполненный в рамках исследования EUROASPIRE II [2], 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.

Собственный анализ популяции курящих пациентов работоспособного возраста (старше 35 лет, n = 489) показал, что в 67% случаев респонденты демонстрируют высокую или умеренную табачную зависимость (тест Фагенстрема более 5 баллов) [3]. Анализ теста «готовность к отказу от курения» [3] показал, что ¼ респондентов не готовы к отказу от курения (4±0,9 балла). Таким образом, среди большого числа курящих примерно 70–75% будут продолжать курение в обозримом будущем.

В этой связи правомерным будет, продолжая вербальную пропаганду, создать новый клинический подход – органопротекция 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 простацилина, тем самым нарушая пристеночный кровоток [4] и стимулируя

пролиферацию эндотелия и интимы (утолщение комплекса интима-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 «слищивания» [6]. Таким образом, сам факт вдыхания дыма приводит к острой (немедленной) эндотелиальной дисфункции и слищиванию 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 еще в 1992 году Vita J [7] показал, что у пациентов с минимальными клиническими проявлениями 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 норадrenalин. Для объяснения такого феномена обычно используют результаты работы Nabel E (1988) [8], изучавшего влияние холодовой пробы (то есть стимуляции симпатической системы) на коронарный кровоток. Хорошо известно, что в ответ на холодовое воздействие происходит выброс катехоламинов в синапсах, что приводит к увеличению ЧСС на 10–30%. То есть катехоламины увеличивают работу сердца и скорость коронарного кровотока

Таблица 1. Объем обследования пациентов

Параметр	Скрининг	Рандомизация	Титрация дозы ИП	Поддерживающая фаза		
				2 мес	3 мес	4 мес
Номера визитов	Визит 1	Визит 2	Визиты 3, 4, 5	Визит 6	Визит 7	Визит 8
Сроки визитов (± 3 дня)	День 7-й	День 0	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	+	+	+	+	+	+
СМАД	+					+
ЭКГ	+					
Лабораторные исследования	+	+	+	+	+	+
ВЭМ	+					+
Определение МАУ (тест-полоски)	+					
Определение МАУ количественно VCAM ICAM		+				+
Определение СПВ		+				+
Определение ПЗВД		+				+

у здоровых людей, стимулируя β_1 -рецепторы. Параллельная стимуляция β_2 - и в последующем α_2 -рецепторов приводит к высвобождению NO, что ведет к смене вазоконстрикции на вазодилатацию. Однако измененный эндотелий не может ответить адекватным выбросом NO, 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 иАПФ – лизиноприла и квинаприла по выраженности влияния на эндотелиальную дисфункцию и ФР у длительно курящих пациентов с АГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование открытое в параллельных группах, рандомизированное. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Продолжительность периода наблюдения 112 дней – 8 визитов. Объем обследования на визитах представлен в таблице 1.

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

Критерии включения (табл. 2) и исключения (табл. 3) позволили сформировать популяцию пациентов, имеющих АГ и ИБС, но не получавших терапии к началу исследования.

Скрининг осуществлялся среди рабочих, занятых на промышленных предприятиях, и лиц, обратившихся в поликлинику по поводу острых респираторно-вирусных заболеваний. Скринировано 437, включено в исследование 115 человек.

Этические процедуры: этическая экспертиза осуществлялась этическим комитетом РГМУ и локальным этическим комитетом ГКБ №4.

Исследование проводилось под контролем наблюдательного комитета: академик Сторожаков Г. И., профессор Гендлин Г. Е., профессор Чукаева И. И., профессор Кисляк О. А., член-корр. РАМН Банин В. В.

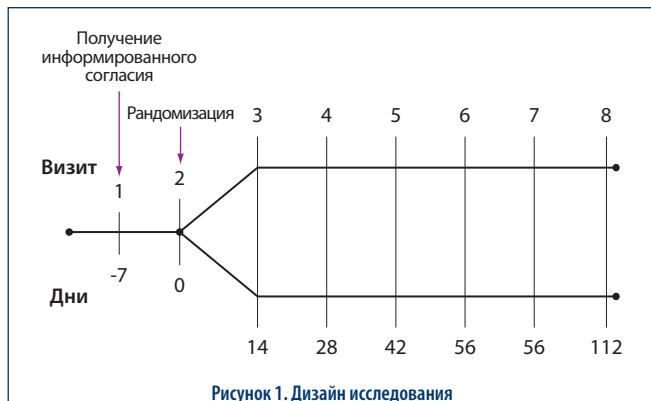


Рисунок 1. Дизайн исследования

Выбор препаратов: для сравнения в исследование было выбрано два иАПФ, имеющих принципиальное фармакологическое различие. Квинаприл обладает в 5,5 раз большей аффинностью к тканевому АПФ, чем лизиноприл, кроме того, квинаприл обладает липофильностью, а лизиноприл нет [9].

Титрация препаратов: стартовая доза квинаприла 20 мг/сутки, на 14-й день доза повышалась до 40 мг/сутки, при недостижении уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. на 28-й день к терапии добавлялся гидрохлортиазид (12,5 мг), на визите 5 доза гидрохлортиазида могла быть увеличена до 25 мг. По аналогичной схеме титровался лизиноприл. Средняя доза квинаприла – 38,5 мг/сутки, средняя доза лизиноприла – 19,4 мг/сутки. Число пациентов на комбинированной терапии (исследуемый препарат+гидрохлортиазид) составило 8 и 7 соответственно.

Клиническая характеристика пациентов

Данные, приведенные в таблице 4, показывают, что абсолютное большинство пациентов 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. Большинство пациентов имело ИМТ более 25 кг/м². Показатели теста Фагенстрема 7 и более баллов свидетельствуют о высокой приверженности к курению. Среди включенных число пациентов, набравших в тесте Фагенстрема 4 балла, составило 100%, 5 баллов – 65%. Анализ данных лабораторных показателей (табл. 5) показал, что у всех пациентов был высокий исходный уровень асептического воспаления (уровень СРБ более 5 мг/л и высокий уровень МАУ). Обращает на себя внимание высокая скорость распространения пульсовой волны (V_{cp} – 13,2 м/сек \pm 3,7 м/сек и 12,8 \pm 2,2 м/сек в группах квинаприла и лизиноприла). Выраженное поражение органа-мишени – сосуда у пациентов, включенных в исследование, подтверждалось исходными значениями поток-зависимой

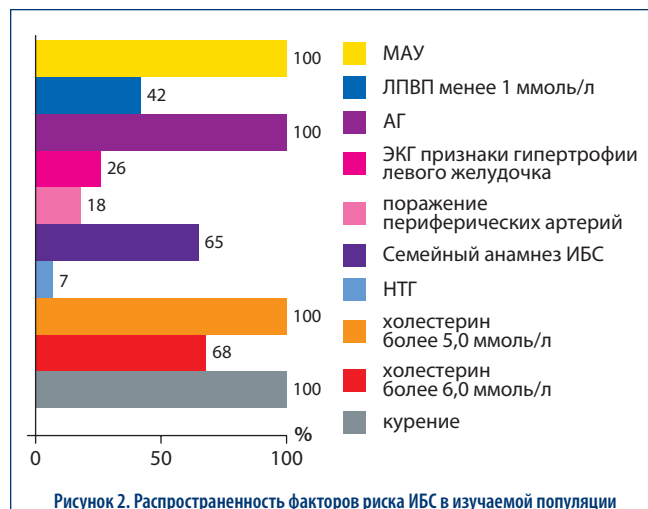


Таблица 2. Критерии включения

1. Курение в течение более 10 лет. Количество сигарет, выкуриваемых в день, более 15.
2. Пациенты с мягкой и умеренной АГ, имеющие по результатам СМАД среднесуточные цифры АД менее 180/110 мм рт. ст., но более чем 135/85 мм рт. ст. и АД каузальное более чем 140/90 мм рт. ст. и менее 179/110 мм рт. ст.
3. Наличие МАУ (определение тест-полоской), отсутствие хронических заболеваний почек.
4. Общий холестерин сыворотки более 5 ммоль/л.
5. Стенокардия I ФК, подтвержденная тестом велоэргометрии.
6. Возможность и желание подписать информированное согласие на участие в исследовании.

вазодилатации (ПЗВД). Абсолютное большинство пациентов (73 %) были нондипперы.

Таким образом, для всех включенных в исследование пациентов был характерен повышенный риск сердечно-сосудистых событий (рис. 2).

Риск по Фрамингемской 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 $155 \pm 6 / 94 \pm 3$ мм рт. ст. в группе квинаприла и $156 \pm 5 / 95 \pm 2$ мм рт. ст. в группе лизиноприла. Как показано на рисунке 3, в обеих группах на фоне лечения снижались как САД, так и 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., а ДАД на 11,4 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. Видно, что на фоне приема квинаприла снижается как систолическое, так и диастолическое давление, особенно в ночные и ранние утренние часы (24 % *non-dipper* перешли в группу *dipper*).

Изменение поток-зависимой вазодилатации (рис. 5)

В группе квинаприла и лизиноприла повышаются показатели поток-зависимой вазодилатации: в группе квинаприла

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа Квинаприла (n=58)	Группа Лизиноприла (n=57)	P
Возраст, годы	$50,6 \pm 11,1$	$52,6 \pm 12,2$	0,36
Пол, м/ж	51/7	48/9	
Длительность АГ, годы*	$15,9 \pm 2,9$	$12,8 \pm 3,5$	0,0001
Среднее дневное АД, мм рт. ст.	$149 \pm 2 / 92 \pm 1$	$150 \pm 3 / 94 \pm 2$	$p > 0,05$
Среднее ночное АД, мм рт. ст.	$135 \pm 1 / 86 \pm 2$	$136 \pm 2 / 85 \pm 1$	$p > 0,05$
Среднее казуальное САД, мм рт. ст.	155 ± 2	156 ± 1	$p > 0,05$
Среднее казуальное ДАД, мм рт. ст.	94 ± 3	95 ± 2	$p > 0,05$
Детское пассивное курение, п/годы	$27 / 14,5 \pm 3,8$	$19 / 12,9 \pm 4,9$	$p > 0,05$
Продолжительность курения, годы	$28,1 \pm 7,9$	$25,7 \pm 10,3$	0,163
Количество сигарет в сутки	$19,6 \pm 5,6$	$22,2 \pm 6,1$	0,019
Курят легкие сигареты	24	30	
Тест Фогенстрема (баллы)	$7,3 \pm 0,9$	$6,9 \pm 1,3$	0,057
ИМТ, кг/м ²	$29,3 \pm 2,7$	$28,7 \pm 3,2$	0,279
Окружность талии м/ж, см	$104 \pm 9,8 / 95 \pm 12,1$	$101 \pm 8,8 / 99 \pm 10,8$	0,087 / 0,064
Уровень образования:			
высшее	4	2	
среднее	15	11	
неоконченное среднее	39	44	
Средний уровень потребляемых ккал в сутки	2873 ± 321	2589 ± 407	0,0001

* – Уточнялась при сборе анамнеза (среднее рассчитывалось по устным данным пациентов)

Таблица 3. 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 более 5,5 ммоль/л).
5. Женщины до наступления менопаузы, не использующие адекватную контрацепцию.
6. Исходный уровень креатинина сыворотки крови, превышающий верхнюю границу нормы менее 50 %.

увеличение составило 2 %, в группе лизиноприла – 0,7 %, $p < 0,02$. Таким образом, квинаприл в большей степени оказывает влияние на поток-зависимую вазодилатацию, повышая ее уровень.

Изменение скорости пульсовой волны (рис. 6)

Исходно средние значения скорости пульсовой волны в группе квинаприла составили $11,3 \pm 0,7$ м/сек, а в группе лизиноприла $11,7 \pm 0,2$ м/сек, однако разница между этими показателями не была статистически достоверной ($p > 0,05$). В обеих группах было отмечено уменьшение показателей скорости пульсовой волны. Уже на 90-й день наблюдения были получены статистически достоверные различия по группам: в группе квинаприла – $9,5 \pm 0,1$ м/сек, в группе лизиноприла – $11,2 \pm 0,6$ м/сек ($p = 0,025$).

Изменение толерантности к физическим нагрузкам (рис. 7)

При выполнении исходного нагрузочного теста у пациентов обеих групп клинически значимая депрессия ST определялась на 12-й минуте теста, что соответствовало нагрузке 100 Вт. Через 90 дней лечения у 46 % пациентов группы квинаприла депрессия ST определялась на 17-й минуте выполнения теста, что соответствовало нагрузке 150 Вт, а у 64 % пациентов проба оказалась «отрицательной». У 84 % пациентов группы лизиноприла через 90 дней лечения депрессия 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.

Изменение уровня СРБ (рис. 8)

В ходе всего периода наблюдения в обеих группах уровень СРБ был повышен ($7,3 \pm 0,4$ мг/л). Однако обращает на себя внимание, что на фоне приема квинаприла отмечается тенденция к 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.

Изменение уровня микроальбуминурии (рис. 9)

Исходный уровень микроальбуминурии (МАУ) в среднем составил: в группе квинаприла $132,1 \pm 0,1$ мг/сут, в группе лизиноприла $128,3 \pm 0,05$ мг/сутки ($p > 0,05$). Как и следовало ожидать, на фоне применения гипотензивной терапии уровень МАУ снижался и составил: в группе квинаприла $75,3 \pm 0,01$ мг/сут,

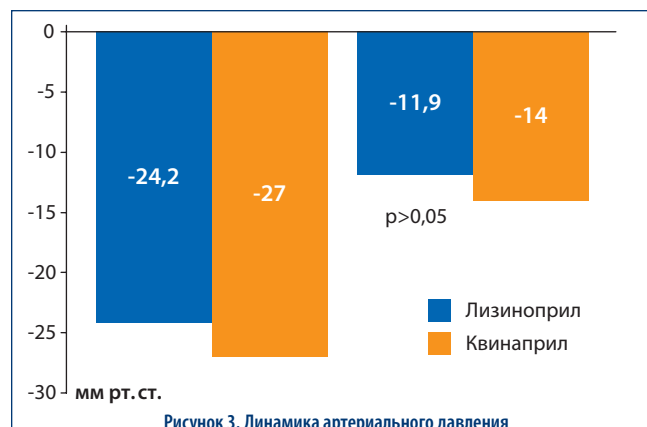


Рисунок 3. Динамика артериального давления

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов (лабораторные показатели)

Показатели	Группа Квинаприла	Группа Лизиноприла
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±0,9	6,0±1,1
ЛПНП, ммоль/л	4,0±0,7	4,2±0,5
ЛПВП, ммоль/л	0,75±0,2	0,65±0,35
ТГ, ммоль/л	2,3±0,5	2,1±0,2
Глюкоза крови, ммоль/л	4,5±0,2	4,6±0,3
МАУ, мг/сутки	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
VCAM, нг/мл	291±23,3	267±20,9
ICAM, мг/мл	679±31,3	650±30,9

в группе лизиноприла 87,4±0,06 мг/сутки (p=0,033). Таким образом, снижение уровня МАУ в группе квинаприла было статистически более значимым.

Изменения уровня ХС (рис. 20)

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

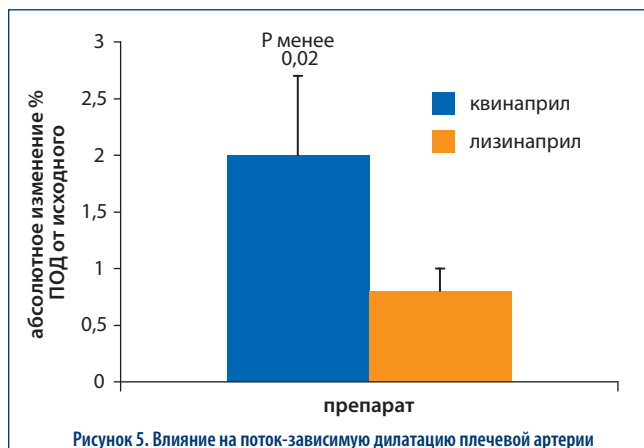
Обсуждение результатов

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 работ, посвященных изучению особенностей фармакокинетики препаратов у курящих пациентов. Единичные работы, как нам представляется, целесообразно разделить по принципу используемого препарата.

Ингибиторы АПФ

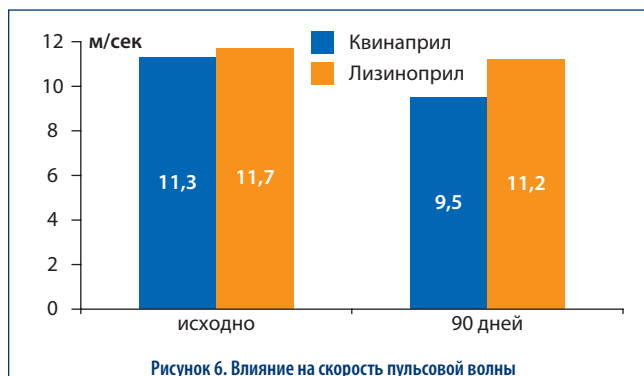
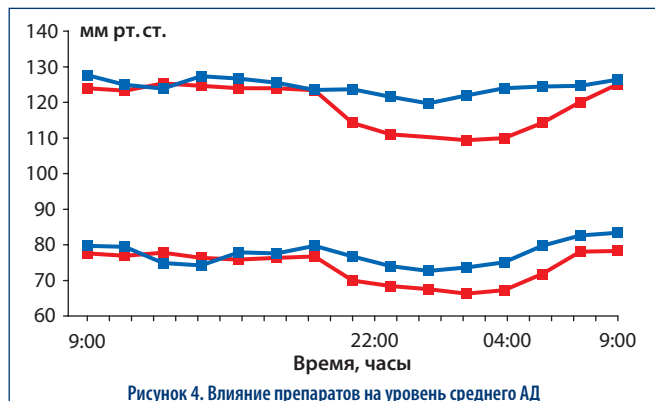
Работа Battler R [10] основана на предположении о сходстве изменений эндотелия у пациентов с СД 2 типа и у курящих. Авторы предположили, что иАПФ, возможно, будет так же эффективен у длительно курящих и не имеющих АГ, как и у больных СД. В исследование включены 23 курящих пациента, средний возраст 38±12 лет, 13 пациентов получали 20 мг лизиноприла в сутки. 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 недель. Эндотелиальную функцию оценивали по изменению объема кровотока через предплечье при внутриартериальном введении эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых вазодилаторов и эндотелийзависимого вазоконстриктора (соответственно, ацетилхолин, нитропруссид и монометил-L-аргинин). Лизиноприл



на 20% по сравнению с плацебо увеличил объемный кровоток в ответ на ацетилхолин. Лизиноприл достоверно улучшает реакцию на вазоконстриктор. Таким образом, впервые было показано, что у хронических курильщиков, не имеющих других ФР, прием иАПФ достоверно улучшает функцию эндотелиальных клеток. Аналогичные данные были получены в работе Chalou S [11]. Это сообщение приобретает конкретное прикладное клиническое значение, особенно в контексте работы Pellegrini M.P. [12], показавшего, что применение витамина С в дозе 1 г/сутки в течение 35 дней не привело к улучшению исходного состояния эндотелия. А если учесть, что в работы Battler R. и Pellegrini M.P. 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, что для влияния на эндотелий имеет значение способ введения препарата. Так, в работах Shindler T.H. [13] и Drossos G.E. [14] показано, что внутривенное введение витамина С обладает способностью улучшать функцию эндотелия коронарных артерий, даже превосходя по эффекту дилтазем. 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 у курящих и имеющих АГ будет получен результат, аналогичный описанному в работе Battler R. при терапии иАПФ. Так, оказалось, что количество сердечно-сосудистых исходов достоверно разнилось в зависимости от степени снижения ДАД. Однако если у больных с СД и гиперхолестеринемией снижение уровня ДАД (≥90, ≥85, ≥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 проводилась коронароангиография, в ходе которой оценивалась реакция коро-



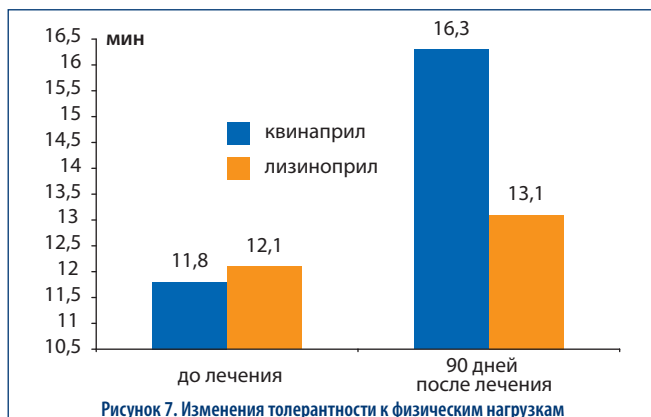


Рисунок 7. Изменения толерантности к физическим нагрузкам

нарных артерий на вазодилататор 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 в сутки (1 прием) в течение 6 месяцев. 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 месяцев 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, произошел прирост вазодилатации на 4,5% по сравнению с прогрессивным ухудшением этой реакции (то есть развитие стойкой парадоксальной реакции – вазоконстрикции в ответ на вазодилататор) у пациентов, получающих 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 TREND. На рисунке 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 лечения квинаприлом в ответ на введенный вазодилататор 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, т. е. микроциркуляторный кровотоков. У 29 пациентов в рамках субанализа оценивался микроциркуляторный кровотоков [16]. Сопоставление изменений микроциркуляторного кровотока в ответ на воздействие ацетилхолина показало, что 6-месячная терапия квинаприлом (40 мг/сутки) привела к 28%-му его увеличению, в то время как в группе плацебо введение ацетилхолина вызывало

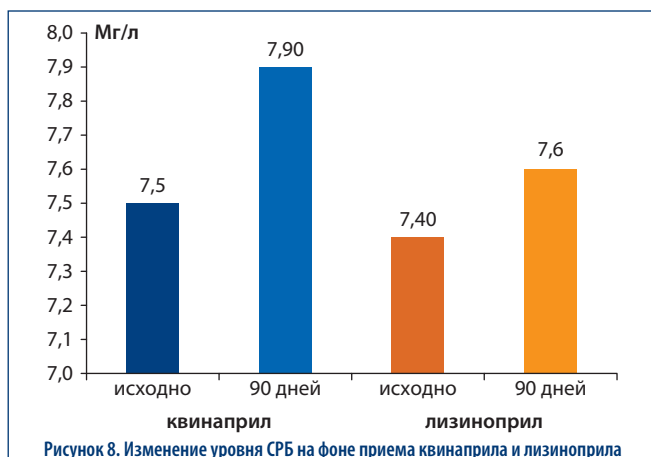


Рисунок 8. Изменение уровня СРБ на фоне приема квинаприла и лизиноприла

парадоксальную реакцию, выразившуюся в 24%-м снижении микроциркуляции ($p=0,13$). Таким образом, эти результаты выявили четко обозначенную тенденцию к улучшению эндотелиальной функции в микрососудах миокарда при терапии квинаприлом.

Таким образом, 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 месяцев 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 месяцев у пациентов, получавших квинаприл, произошло улучшение показателей (как у курящих, так и у некурящих) по сравнению с плацебо. Через 6 месяцев 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 пациент, получавший плацебо, продемонстрировал парадоксальную вазоконстрикцию в ответ на введение вазодилататора ацетилхолина.

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

Таким образом, 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 Yamasaki K. [17], исследовавшего влияние нифедипина на функцию эндотелия у 10 хронически курящих пациентов без АГ и других ФР развития коронарной болезни сердца. Нифедипин в дозе 20 мг в сутки в течение 4 недель 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.

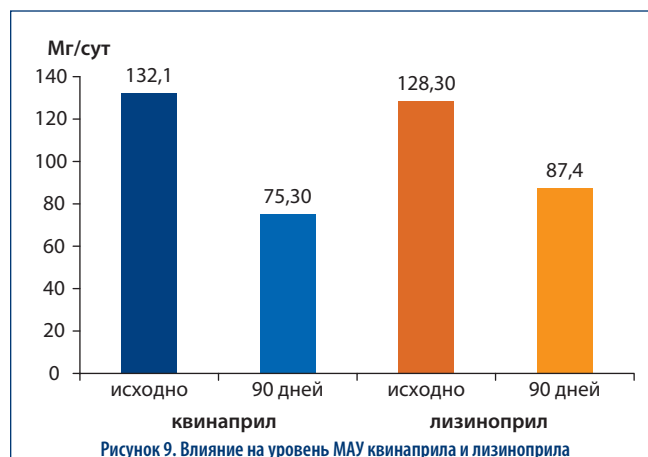


Рисунок 9. Влияние на уровень МАУ квинаприла и лизиноприла

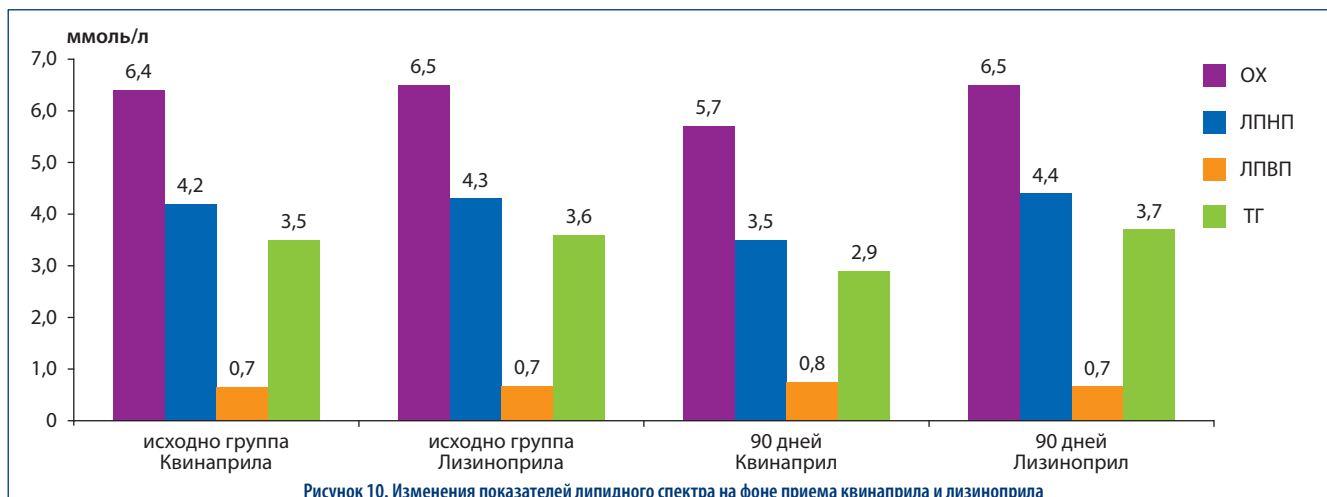


Рисунок 10. Изменения показателей липидного спектра на фоне приема квинаприла и лизиноприла

Влияние антиагрегантов

Известно исследование Oida K. [18], изучавшего влияние цилостазола – антиагреганта, обладающего вазодилатирующим эффектом. Эффект оценивался у 20 курящих (более 10 лет курения свыше 10 сигарет в сутки). Введение 150 мг препарата в сутки в течение 2 недель 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 недели 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 куре-

ния. Антиоксиданты не оказали эффективного влияния на частоту сердечно-сосудистых исходов у курящих пациентов, статины были в среднем на 23 % эффективнее. Нет данных, зависел ли этот эффект от уровня ЛПНП 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 Millionis H. [20], выполнивший мета-анализ по оценке влияния статинов на курящих пациентов при первичной и вторичной профилактике. Снижение риска летального исхода в группе курящих как при первичной, так и при 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 сродству к тканевой РААС. Квинаприл обладает достоверно большим сродством 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 поток-зависимую вазодилатацию и влияние квинаприла на характер ночного АД. Можно предполагать, что курящий пациент, принимающий квинаприл, улучшая функцию эндотелия, снижает вероятность парадоксальной реакции коронарных артерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Онищенко Г. Г. Информационное письмо главного санитарного врача. 04.05.2000. www.nonsmoking.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;22 (7):554–572.
3. Александров А. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Распространение курения среди врачей РФ. Информационная статья. www.nonsmoking.ru
4. Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and atherosclerosis. *Int J Exp Pathol*. 2000;81 (4):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;28 (5):653–659.
6. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37 (5):529–533.
7. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation*. 1992;85 (4):1390–1397.
8. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB et al. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*. 1988;77 (1):43–52.
9. Higgins P. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors reverse atherosclerosis? *South Med J*. 2003;96 (6):569–579.
10. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101 (1):53–58.
11. Chalon S, Moreno H Jr, Hoffman BB et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves venous endothelial dysfunction in chronic smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65 (3):295–303.
12. Pellegrini MP, Newby DE, Johnston NR et al. Vitamin C has no effect on endothelium-dependent vasomotion and acute endogenous fibrinolysis in healthy smokers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44 (1):117–124.
13. Schindler TH, Magosaki N, Jeserich M et al. Effect of ascorbic acid on endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in chronic smokers assessed by cold pressor testing. *Cardiology*. 2000;94 (4):239–246.
14. Drossos GE, Toumpoulis IK, Katritsis DG et al. Is vitamin C superior to diltiazem for radial artery vasodilation in patients awaiting coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125 (2):330–335.
15. Zanchetti A, Hansson L, Clement D et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21 (4):797–804.
16. Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B et al. Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND Investigators. *Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*. *Am J Cardiol*. 1997;80 (12):1594–1597.
17. Yamasaki K, Aoki M, Makino H et al. Effect of nifedipine on endothelial function in normotensive smokers: potential contribution of increase in circulating hepatocyte growth factor. *J Hum Hypertens*. 2004;18 (10):701–705.
18. Oida K, Ebata K, Kanehara H et al. Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10 (2):93–98.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360 (9326):7–22.
20. Millionis HJ, Rizos E, Mikhailidis DP. Smoking diminishes the beneficial effect of statins: observations from the landmark trials. *Angiology*. 2001;52 (9):575–87.

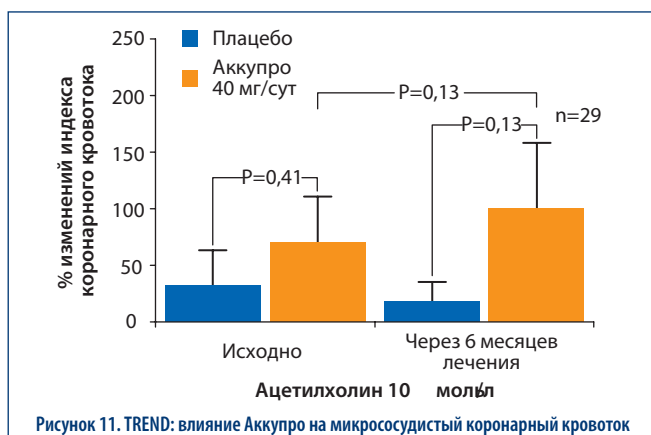


Рисунок 11. TREND: влияние Аккупро на микрососудистый коронарный кровоток

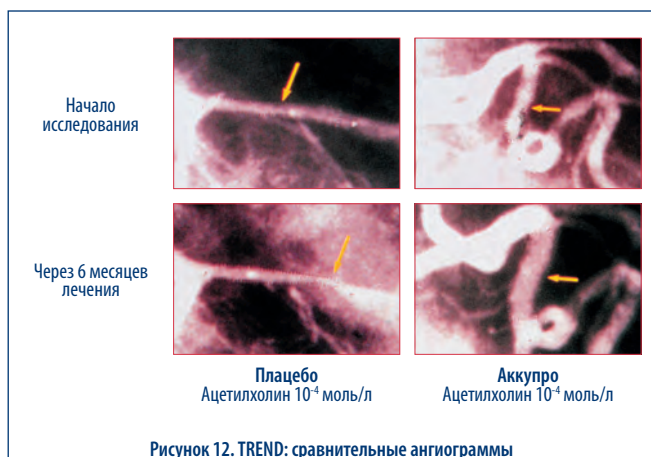


Рисунок 12. TREND: сравнительные ангиограммы