



С. С. СУВОРОВА, Е. М. ЕВСИКОВ, Г. М. БОРОНЕНКОВ, И. А. БАУКИНА

**ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МОЭКСИПРИЛА
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЕМКОСТНО-РЕЗИСТИВНОЙ
МОДЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Российский Кардиологический журнал, 2004; № 2, с. 45-49

Оценка эффективности воздействия различных методик на состояние кровеносной системы — одна из важнейших клинических задач современной кардиологии. Выбор оптимальной терапии значительно облегчается при выявлении индивидуальных особенностей течения патологического процесса у определенного больного. Не менее важным является объективизация сдвигов, возникающих в организме при применении различных схем медикаментозной терапии и комплексов немедикаментозного лечения.

Упруго-вязкие свойства миокарда и сосудов играют значительную физиологическую роль в гемодинамике. Обеспечение адекватного кровотока при различных изменениях гомеостаза в значительной мере зависит от способности камеры левого желудочка и стенки крупных артерий к растяжению, адекватному текущему изменению ударного объема [3, 5, 6]. Взаимовлияние механических свойств миокарда и стенок крупных артерий и входного сопротивления артериального русла (с учетом тонуса его дистального отдела) является физиологической основой емкостно-резистивной модели кровообращения, предложенной нами ранее [1, 2]. Математическое обеспечение модели позволяет оценить депонирующие (емкостные) свойства комплекса «левый желудочек-артериальное русло» по величинам податливости стенки левого желудочка, крупных артерий и «емкостного коэффициента», и резистивные по величинам характеристического импеданса и периферического сопротивления дистального отдела артериальной системы. Комплекс полученных характеристик, определяющий индивидуальный тип гемодинамики, позволяет объективно оценить степень влияния проводимой медикаментозной и/или немедикаментозной терапии на состояние артериального кровообращения конкретного пациента [7, 8, 9, 10]. Эти показатели являются также чув-

ствительными и к изменению гормонального фона [4]. Данное исследование посвящено гемодинамическому эффекту мозкисприла (мозкса) — препарата, специально разработанного для лечения артериальной гипертонии в постменопаузе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА. Обследовано 27 женщин в возрасте $58,6 \pm 7,1$ лет с артериальной гипертонией средней тяжести (систолическое АД 160-179, диастолическое — 95-104 мм рт. ст.) или тяжелой (180-199/105-114 мм рт. ст.) в период естественной ($n=22$) или после хирургической ($n=6$) длительность которой составляла $8,0 \pm 5,9$ лет. Всем пациенткам регистрировалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, проводилась ЭхоКГ и доплерэхокардио-графия на аппарате "Hewlett-Packard 1000" (измерялись толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, размеры полостей сердца и аорты, длительность фазы изгнания). Синхронно проводилось троекратное измерение артериального давления методом Н. С. Короткова в положении лежа. При биохимическом исследовании крови определялись общий холестерин, триглицериды, липидный профиль, микроэлементы, глюкоза, фибриноген, мочевины, креатинин.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью амбулаторного монитора «Shiller BP-102» (Швейцария). Измерение начиналось в 12.00-13.00. В дневное время измерения проводились каждые 15 минут, ночью — каждые полчаса. Оценивались средние дневные и ночные значения систолического и диастолического давления, дневные и ночные индексы времени, суточный индекс систолического и диастолического АД, вариабельность САД и ДАД днём и ночью. Эффективность терапии оценивали через 3 и 26 недель (в случае неэффективности лечения при первом визите — дополнительно через 8 недель) по нескольким параметрам: динамике АД, наличию или отсутствию жалоб, дневнику пациентки, динамике показателей ЭхоКГ, СМАД, а также по состоянию гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла, описываемого параметрами ёмкостно-резистивной модели [2]. Лечение считалось эффективным, если диастолическое АД было меньше 90 мм рт. ст.; удовлетворительным, если значение диастолического АД составляло больше 90 мм рт. ст., но снизилось от исходного более чем на 10 %; все остальные случаи расценивались как отсутствие эффекта.

В качестве контрольной группы обследовано 10 женщин сопоставимого возраста ($56,6 \pm 8,96$ лет) в постменопаузе, получавших длительное (не менее 6 мес.) лечение каптоприлом в адекватной дозе (25/50 мг 3 раза в сутки).

Схема назначения препарата и контроль эффективности. Первоначальная доза, однократно назначаемая в утренние часы, составила 7,5 мг мозексиприла в сутки. Во избежание ортостатического коллапса первая доза составляла половину начальной, и АД контролировалось через 30 мин после первого приёма лекарства. Контроль эффективности лечения проводился через 3, 8 и 26 недель применения. При отсутствии гипотензивного эффекта или его недостаточности в течение трех недель с начала терапии доза препарата увеличивалась до 15 мг в сутки. Продолжительность лечения составляла не менее 6 месяцев.

Расчет величин параметров емкостно-резистивной модели и статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 97.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Исходный уровень АД в среднем составил $177,6 \pm 4,4 / 103,6 \pm 2,5$ мм рт. ст. Через 3 недели лечения хороший гипотензивный эффект был зарегистрирован у 13 (46,4 %), удовлетворительный — у 7 (25 %) пациенток, в целом достаточный гипотензивный эффект был у 20 (71,4 %) пациенток, и у 6 (21,4 %) пациенток лечение было неэффективным (у 4 диастолическое АД снизилось на 5-9 мм рт. ст. и у 2 — менее, чем на 5 мм рт. ст.). У пациенток со снижением диастолического АД менее 10 мм рт. ст. доза препарата была увеличена до 15 мг в сутки при однократном приёме. У двух пациенток из-за возникновения побочных эффектов в виде сухого кашля препарат был отменён.

Через 26 недель гипотензивный эффект был признан достаточным у 24 (85,7 %) пациенток (хорошим — у 17, удовлетворительным — у 7 человек).

Динамика результатов суточного мониторинга АД. Большинство показателей СМАД в группе достоверно изменились при сравнении их с исходными данными. Систолическое АД за сутки снизилось в среднем на $11,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Ночное систолическое АД снизилось на 1,1 мм рт. ст. (недостоверно) больше, чем дневное систолическое АД. Диастолическое АД за сутки снизилось на $6,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Ночное ДАД снизилось в среднем на $7,8 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), что оказалось на 3,4 мм рт.ст. больше изменения дневного ДАД ($4,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.). Почти в 2 раза (на 23,2 %) снизился индекс времени систолического АД днем ($p < 0,001$), почти в 2,5 раза (на 27,7 %) снизился этот же показатель в ночное время. Также значительно снизился индекс времени диастолического АД как днем (более чем в 2 раза или на 27,1 %), так и ночью (в 1,75 раза или на 19,9 %). Значительно меньше подверглись изменению вариабельность систолического АД и вариабельность систолического АД. Вариабельность систолического АД днем и вариабельность диастолического АД ночью прак-

тически не изменились. Значительно увеличились средние значения суточных индексов САД и ДАД, а также значительно возросло количество пациенток с благоприятными типами суточного профиля АД.

Изменения гемодинамики в артериальном русле. Терапия мозексиприлом оказывает значительный гемодинамический эффект на состояние гемодинамики как в сосудах аортальной компрессионной камеры (АКК), так и в отделе артериального русла, вызывая значимые изменения параметров резистивной модели кровообращения (табл. 1). Уже после трех недель применения препарата податливость стенки левого желудочка (C_v) увеличилась до $0,49 \pm 0,02$ мл/мм рт. ст. (исходно — $0,43 \pm 0,01$ мл/мм рт. ст.), что составило 14,9 % от исходного уровня ($p < 0,01$); артериальная податливость (C_a) возросла с $0,69 \pm 0,03$ до $0,84 \pm 0,05$ мл/мм рт. ст. (+17,9 %, $p < 0,05$).

Таблица 1

Состояние артериального русла до и после лечения мозексиприлом ($M \pm m$)

Момент исследования	P_s , мм рт. ст.	P_d , мм рт. ст.	C_v , мл/мм рт. ст.	C_a , мл/мм рт. ст.	C_a/C_v	Z , дн·с·см ⁻⁵	R , дн·с·см ⁻⁵
До лечения, $M \pm m$	177,0	97,2	0,43	0,69	1,61	204,2	1766
	3,45	1,34	0,01	0,03	0,05	9,31	66,5
Мозкс, 3 недели лечения, $M \pm m$ ($p < 0,05$)	154,8	89,1	0,49*	0,84	1,69	171,5	1640 (н/д)
	3,86	1,39	0,02	0,05	0,05	22,2	60,8
Мозкс, 26 недель лечения, $M \pm m$ ($p < 0,001$)	141,8	86,2	0,53	0,96	1,80	142,7	1565**
	1,87	1,87	0,01	0,04	0,03	4,92	52

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Здесь и далее: P_s , P_d — систолическое и диастолическое АД соответственно; Q_s — ударный объем, C_v — податливость миокарда левого желудочка, C_a — податливость артериальной системы, C_a/C_v — «емкостной коэффициент», R — периферическое сопротивление, Z — характеристический импеданс.

Снижение «емкостного коэффициента» (C_a/C_v), характеризующего степень ответственности растяжимости стенок АКК податливости камеры левого желудочка, при обследовании испытуемых до лечения указывало на явный дисбаланс в пользу избыточного увеличения жесткости артериальной стенки. Величина «емкостного коэффициента» при первичном обследовании составляла $1,61 \pm 0,05$ при средней величине этого показателя в норме $1,99 \pm 0,06$ [2]. Терапия мозксом в значительной мере устраняла ука-

занные нарушения: увеличение «емкостного коэффициента» составило 4,5 и 4,7 % после трех и 26 недель терапии соответственно ($p<0,01$).

Снижение резистивных показателей после трех недель терапии также свидетельствует об оптимизации гемодинамики: уменьшение общего артериальной системы по величине характеристического импеданса (Z) $-29,3$ % (с $204,2\pm 9,31$ до $171,5\pm 22,2$ дн·с·см⁻⁵), снижение сопротивления периферического русла (R) $-10,8$ % (с $1766\pm 66,5$ до $1640\pm 60,8$ дн·с·см⁻⁵) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная динамика емкостных и резистивных параметров кровообращения при лечении мозксом и капотеном (%)

Препарат	ΔC_v	ΔC_a	$\Delta C_a/C_v$	ΔZ	ΔR
Мозкс, 3 недели лечения	14,9	17,9	4,52	-29,3	-10,8
	2,78	4,52	3,03	9,26	3,94
Мозкс, 26 недель лечения	15,1	18,1	4,7	-32,7	-10,5
	2,8	4,5	3,0	8,7	3,9
Капотен, 24-26 недель лечения	6,82	15,2	8,9	-24,0	-5,05
	5,9	6,14	3,7	9,78	9,16

После 26-й недели лечения описанные тенденции сохранились: отмечено дальнейшее увеличение емкостных (C_a и C_v) и снижение резистивных показателей (Z , R) (табл. 2).

Формирование сбалансированного типа кровообращения, также являющееся свидетельством положительного эффекта терапии, на четвертой неделе лечения наблюдалось у 47 % обследованных (до лечения сбалансированный тип был выявлен только в 11 % случаев). При длительной терапии мозксом этот тип гемодинамики сформировался у 67 % женщин (табл. 3).

При сравнении гемодинамического эффекта мозксприла с АПФ первого поколения (капотен) можно заметить, что интенсивность гемодинамического влияния мозкса является более значительной во всех отделах артериального русла. Наиболее интересным является тот факт, что мозксприл в значительной мере влияет на растяжимость стенки камеры левого желудочка, что не является характерным для группы инги-

биторов АПФ. Обычно при лечении препаратами этой группы указанный эффект небольшой или умеренный; нормализация гемодинамики происходит преимущественно за счет снижения резистивных показателей (Z и R), что отражает специфику их механизма действия. Тем не менее, при длительном лечении капотеном показатель C_v увеличился всего на 6,82 %, в то время как при применении мозкса — почти в 2 раза больше (14,9 %).

По влиянию на состояние стенки крупных артерий преимущество мозкса не было столь значительным: 18,1 и 15,2 % соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Типы гемодинамики до и после лечения мозкисприлом (в % от общего числа)

Тип гемодинамики	До лечения	После лечения	
		3 недели	26 недель
Резистивный	89	53	33
Сбалансированный	11	47	67

Нормализация сосудистого тонуса при применении адекватных доз мозкисприла также является более значительной по сравнению с иАПФ первого поколения. Это подтверждается характеристического импеданса и периферического длительном лечении отмечается снижение Z более чем на треть (–32,7 %; для сравнения при применении капотена — –24,0 %); по степени влияния на дистальный отрезок артериального русла мозкс превосходит капотен практически вдвое (–10,8 и –5,05 % соответственно, табл. 3).

Таким образом, при терапии мозксом оптимизация кровотока в артериальном звене сосудистого русла происходит не только за постнагрузки (прежде всего, периферического сопротивления), но и за счет более интенсивного (по сравнению с иАПФ первого поколения) вовлечения пассивного растяжения стенки камеры левого желудочка и артерий аортальной компрессионной камеры в пропульсивную деятельность «левого сердца», что отражается выраженным ростом депонирующих показателей емкостно-резистивной модели кровообращения.

ВЫВОДЫ

1. Терапия мозксиприлом оказывает эффект на состояние гемодинамики как в артериях АКК, так и в дистальном отделе артериального русла, что подтверждается достоверной динамикой параметров емкостно-резистивной модели кровообращения.
2. Выраженное влияние мозкса на эластические свойства камеры левого желудочка является фармакологической особенностью препарата, так как в целом такое действие нехарактерно для ингибиторов АПФ.
3. По сравнению с препаратами первого поколения гемодинамический эффект мозксиприла на все отделы артериального русла значительно выше.
4. Формирование сбалансированного типа кровообращения, являющееся критерием оптимизации гемодинамики, при применении мозкса наблюдалось в большинстве случаев (89 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Епифанов В. А., Суворова С. С. Емкостные и резистивные параметры сердечно-сосудистой системы спортсменов и их динамика при регулярной тренировке. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2001; № 1, с. 12-15.
2. Суворова С. С., Задионченко В. С. Новый подход к оценке состояния гемодинамики в артериальном отрезке сосудистого русла. Российский кардиологический журнал, 2001; № 5, с. 98-99.
3. Frank O. Die Grundformen des Arteriellen Pulses. Z. f. Biol., 1899; s. 483-526..
4. Hayward C., Kelly R., Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. Cardiovasc. Res., 2000; 46(1): 28-49.
5. Hunter W. C., Janicki J. S., Weber K. T., Noordergraaf A. Systolic mechanical properties of the left ventricle. Effects of volume and contractile state. Circ. Res. 1983, Mar; 52(3): 319-327.
6. Ikeda M., Morita C., Mizuno M., Sada T., Koike H., Kurokawa K. PDGF-BB decreases systolic blood pressure through an increase in macrovascular compliance in rats. Am J Physiol., 1997; 273(4): H1719-H1726.

7. *Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., Cheetham C., Goodman C., Taylor R., Green D.* Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol.*, 2000; 279(4): H1999-H2005.
8. *Manolis A., Beldekos D., Handanis S., Haralabidis G., Hatzissavas J., Foussas S., Cokkinos D., Bresnahan M., Gavras I., Gavras H.* Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on lvh regression and arrhythmogenic propensity. *Am. J. Hypertens.*, 2000; 11(6 Pt 1): 640-648.
9. *Mottram P., Shige H., Nestel P.* Vitamin E improves arterial compliance in middle-aged men and women. *Atherosclerosis*, 1999; 145(2): 399-404.
10. *Mounier-Vehier C., Bernaud C., Carré A, Lequeuche B., Hotton J.-M., Charpentier J.-C.* Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. *Am. J. Hypertens.*, 1998; 11(4 Pt 1): 478-486.