

# ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ 6-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ

Н.А. Кошелева\*, А.П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.  
410710 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

## Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом

Н.А. Кошелева\*, А.П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410710 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Актуальность.** Обладая способностью уменьшать патологическое ремоделирование, ингибиторы АПФ относятся к первой линии в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Цель.** Изучить влияние комплексной терапии, включающей лизиноприл, на ремоделирование сердца и сосудов у больных ХСН ишемического генеза.

**Материал и методы.** 40 пациентам с ХСН, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, назначали в составе комплексной терапии лизиноприл (Листрил, Д-р Редди'с, Индия). До и через 6 мес терапии оценивали дистанцию 6-минутной ходьбы, эхокардиографические параметры, показатели жесткости магистральных артерий, эндотелий-зависимую (ЭЗВД) и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД), антикоагулянтную и фибринолитическую функцию эндотелия сосудов, фактор Виллебранда.

**Результаты.** На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, наблюдалось повышение функционального класса ХСН у 30% пациентов, увеличение ударного объема левого желудочка (ЛЖ) на 3,8%, прирост фракции выброса ЛЖ составил 1%, скорость пульсовой волны в аорте снизилась с 10,2 м/с до 9,2 м/с, индекс аугментации аорты уменьшился с 31,4% до 29,9%, индекс аугментации плечевой артерии уменьшился с -2,6% до -6%. За период наблюдения у больных ХСН определено увеличение ЭЗВД (с 6,4% до 8,6%) и ЭНВД (с 13,8% до 16,6%), снижение активности фактора Виллебранда у 40% пациентов. Достоверных изменений антикоагулянтной и фибринолитической функции эндотелия сосудов не выявлено.

**Заключение.** Комплексная терапия ХСН, включающая лизиноприл, в течение 6-ти мес оказывает благоприятное влияние на процессы ремоделирования сердца и сосудов при ее хорошей переносимости.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лизиноприл.

РФК 2010;6(3):323-328

## The specific features of heart and vessels remodeling in patients with chronic heart failure treated with lisinopril during 6 months

N.A. Kosheleva\*, A.P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul., 112, Saratov, 410012 Russia

**Background.** Being able to attenuate pathological remodeling, ACE inhibitors are considered to be first line medications for chronic heart failure (CHF) treatment.

**Aim.** To study the influence of the 6-month combined therapy with lisinopril on the heart and vessels remodeling in patients with ischemic CHF.

**Material and Methods.** 40 patients with CHF after Q-myocardial infarction were treated with lisinopril (Lisril, Dr.Reddy's, India) as a part of complex therapy. Initially and after 6 months of therapy the following findings were evaluated: the 6-minute walk test results, echocardiography parameters, main arteries rigidity, endothelium-dependent and independent vasodilatation, anticoagulant and fibrinolytic function of vascular endothelium, von Willebrand factor (VWF).

**Results.** 6-month treatment with lisinopril showed reduction in CHF functional class in 30% of patients and increase in left ventricle (LV) stroke volume by 3,8% and LV ejection fraction by 1%. Pulse-wave velocity reduced insignificantly from 10,2 to 9,2 m/sec and augmentation indices of aorta from 31,4% to 29,9% as well as this of brachial artery from -2,6% to -6%. Endothelium-dependent vasodilatation increased from 6,4% to 8,6% and independent vasodilatation – from 13,8% to 16,6%. VWF activity decrease was observed in 40% of CHF patients. Significant changes in anticoagulant and fibrinolytic function of vascular endothelium were not revealed.

**Conclusion.** Lisinopril administration as a part of complex therapy of CHF patients during 6 months resulted in favorable effect on heart and vessels remodeling and was well tolerated.

**Key words:** chronic heart failure, lisinopril.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):323-328**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kosheleva2009@yandex.ru

## Введение

По данным эпидемиологических исследований последних лет выявлено, что в Российской Федерации приблизительно 8,1 млн. человек имеют четкие признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Распространенность тяжелой ХСН III-IV функционального класса (ФК) в Европейской части России составляет

около 3,4 млн. случаев. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26-29%, то есть за один год в РФ умирают от 880 до 986 тыс. больных ХСН [2].

В связи с вышеизложенным важнейшее значение приобретает решение задачи замедления прогрессирования ХСН, защиты органов-мишеней: сердца, почек, сосудов – от прогрессирования патологических изменений [3]. Обладая способностью уменьшать патологическое ремоделирование сердца и сосудов, ингибиторы АПФ (иАПФ), безусловно, относятся к первой линии в лечении пациентов с ХСН. Оказывая влияние на структурные нарушения в миокарде, иАПФ

Сведения об авторах:

**Кошелева Наталья Анатольевна,**

к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского

**Ребров Андрей Петрович,**

д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

препятствуют гипертрофии кардиомиоцитов и средней оболочки сосудов, а также периваскулярному фиброзу и увеличению общего содержания коллагена в миокарде. Способность иАПФ к снижению риска смерти больных ХСН доказана в крупных исследованиях и мета-анализах [3,4]. Согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), ингибиторами АПФ, доказавшими способность предотвращать развитие или успешно лечить ХСН, являются эналаприл, каптоприл, фозиноприл, периндоприл, лизиноприл [5].

Естественно, что проводимая терапия кроме своей объективной эффективности должна еще и хорошо переноситься больным, улучшать или, по крайней мере, не ухудшать его качество жизни. Переносимость иАПФ определяется развитием сухого кашля, симптомной гипотонии, аллергическими реакциями, а также состоянием органов метаболизма и выведения — печени и почек. Выбор того или иного иАПФ осуществляет врач в зависимости от клинической ситуации. При ухудшении функции почек предпочтение отдается препаратам, имеющим два пути выведения. Пациентам, предрасположенным к заболеваниям печени или уже имеющим поражение этого органа (гепатит, цирроз), показаны препараты, которые не метаболизируются и не выводятся печенью. Больные, предрасположенные к заболеваниям печени, — это пациенты с избыточной массой тела (жировой гепатоз), алкогольным поражением печени, сахарным диабетом, застойными явлениями в печени на фоне сердечной недостаточности, желчнокаменной болезнью, а также с повышением уровня билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы. Одним из первых иАПФ, применение которого началось еще с 1980 года, является лизиноприл [6]. Лизиноприл не является пролекарством, не метаболизируется в печени и выделяется в неизмененном виде почками. Таким образом, лизиноприл является препаратом выбора для пациентов с сопутствующим поражением печени. Влияние лизиноприла на ремоделирование сердца и сосудов изучено недостаточно.

Цель исследования — изучить влияние комплексной терапии, включающей лизиноприл, на ремоделирование сердца и сосудов у больных ХСН ишемического генеза.

## Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов, госпитализированных в отделение кардиологии Саратовской областной клинической больницы с симптомами ХСН. Среди пациентов было 36 мужчин (90%) и 4 женщины (10%) в возрасте от 46 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил  $55,2 \pm 7,3$  года. Кроме того, в исследование включены 20 практически здоровых лиц (группа сравнения). Группа сравнения была сопоста-

вима с пациентами основной группы по возрасту (средний возраст  $48,4 \pm 2,2$  года), по полу (88% мужчин), по индексу массы тела, некурящие, без артериальной гипертонии и отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза.

Критерии включения:

- наличие симптомов ХСН, развившихся после перенесенного инфаркта миокарда;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда в предшествующие 3 месяца до включения в исследование;
- противопоказания к приему ингибиторов АПФ;
- гемодинамически значимые пороки сердца.

Всем больным в течение первых 24 часов с момента госпитализации и по окончании исследования проводились общий анализ крови, биохимический анализ, включающий определение билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Коккрафта-Голта.

Кроме того, при поступлении в стационар и через 6 месяцев терапии проводились тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография, оценка вазорегулирующей функции эндотелия, жесткости и антитромбогенных свойств сосудистой стенки. Проба с дистанционной ходьбой в течение 6 минут проводилась по стандартной методике [7]. Эхокардиография выполнялась на комплексе Acuson 128 XP/10. Использовались М-модальный режим, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных эхокардиографических позициях. Исследование вазорегулирующей функции эндотелия проводили в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ) [8]. Анализ пульсовой волны выполнялся с использованием оригинальной программы «TensioMed» на артериографе «TensioClinic» (Венгрия) [9]. Для определения антитромбогенных (антикоагулянтной и фибринолитической) свойств стенки сосудов использована «манжеточная» проба, основанная на создании кратковременной (в течение 5 минут) ишемии путем наложения манжетки сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления на 30 мм рт.ст. выше систолического, предложенная В.П. Балудой с соавт. [10]. Активность фактора Виллебранда определялась по способности фактора Виллебранда вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомидина [11]. Для проведения данных исследований использовали наборы реагентов НПО «Ренам».

Всем включенным в исследование больным назначалась комплексная терапия ХСН. В качестве инги-

битора АПФ пациенты принимали лизиноприл (Листрил; Д-р Редди'с, Индия) с первых суток пребывания в стационаре. Первоначальная доза лизиноприла назначалась в соответствии с дозой ранее принимаемого ингибитора АПФ с учетом уровня артериального давления (АД). Лизиноприл назначали *per os* в стартовой дозе 5 или 10 мг 1 раз в сутки. Дозу лекарственного препарата титровали в зависимости от уровня АД. Целевым являлся уровень АД ниже 139 и 89 мм рт.ст. у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Если пациенты не переносили начальную дозу препарата, что выражалось в чрезмерном снижении АД, дозу лизиноприла уменьшали до 2,5 или 5 мг 1 раз в сутки, соответственно. Спустя 2 дня дозу вновь увеличивали на 1,25 мг 1 раз в сутки, а еще через 2 дня – на 2,5 мг 1 раз в сутки. После выписки из стационара пациентам было рекомендовано увеличивать дозу лизиноприла на 1,25 мг 1 раз в сутки каждые 2 недели в течение месяца в зависимости от индивидуальной переносимости.

Один раз в месяц посредством телефонного контакта осуществлялся контроль приема препаратов, титрации дозы, эффективности и переносимости терапии.

Анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (Statsoft Inc., США). Использовали следующие методики статистического анализа: проверку нормальности распределения количественных признаков; описательную статистику; для количественных нормально распределенных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп; для количественных признаков независимо от вида распределения, а также для качественных признаков применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, представлены в виде  $M (SD)$  или  $med (Lq; Uq)$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение,  $med$  – медиана,  $Lq; Uq$  – межквартильный размах. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

## Результаты

Анализ исходных данных показал, что у обследованных пациентов среднее количество инфарктов составило  $1,4 \pm 0,7$ , длительность проявлений сердечной недостаточности – около трех лет ( $2,8 \pm 2,8$  года), имелся высокий функциональный класс стабильной стенокардии  $3,7 \pm 0,5$ . Артериальная гипертония 2-3 степени встречалась у 89% пациентов, ее длительность составила  $10,4 \pm 6,1$  лет. У 9 (22,5%) больных имелся сахарный диабет 2-го типа. Индекс массы тела (ИМТ) был от 25 до  $54 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $29,2 \pm 6,7 \text{ кг/м}^2$ ). Половина больных курили.

Нарушение функции печени в виде повышения билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы встреча-

лось у 47,5% включенных в исследование пациентов. Причинами нарушения функции печени были: у 7 больных (17,5%) сахарный диабет, у 5 (12,5%) – избыточная масса тела, у 2 (5%) – декомпенсация ХСН, у 2 (5%) – желчнокаменная болезнь, у 2 (5%) – прием статинов, у 1 (2,5%) – периодическое употребление алкоголя.

В течение 6 месяцев наблюдения ингибитор АПФ лизиноприл принимали 100% обследуемых, 90% пациентов принимали бета-блокаторы, 90% – антиагреганты, 80% – нитраты, 75% – статины, 65% – антагонисты альдостерона, 25% – мочегонные препараты.

Средняя доза лизиноприла в ходе титрации составила  $10,25 \pm 2,5$  мг в сутки.

За период наблюдения на фоне проводимой терапии отмечены улучшение клинического состояния пациентов и уменьшение ФК ХСН. При этом увеличилось количество пациентов I и II ФК на 15%, снизилось число больных III ФК на 10% и не стало пациентов с IV ФК (таблица 1).

Изменения параметров сердца у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, представлены в таблице 1. Через 6 месяцев лечения было выявлено увеличение ударно-

**Таблица 1. Изменение ФК ХСН и параметров сердца у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, ( $M \pm SD$ )**

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)
ФК NYHA		
I	7(17,5%)	15(37,5%)
II	14(35%)	12(30%)
III	17(42,5%)	13(32,5%)
IV	2(5%)	0
УО, мл	$76,9 \pm 20,0$	$79,9 \pm 19,8^*$
КСР ЛП, см	$4,3 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,4$
КСР ЛЖ, см	$5,02 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,8$
КДР ЛЖ, см	$6,3 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,7$
КСО ЛЖ, мл	$125,9 \pm 46,2$	$128,7 \pm 46,6$
КДО ЛЖ, мл	$201,0 \pm 53,4$	$201,5 \pm 59,6$
ФВ, %	$36,1 \pm 7,6$	$40,2 \pm 5,0^*$
СДЛА, мм рт.ст.	$45,8 \pm 9,3$	$45,6 \pm 9,8$
Тзс	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$
Тмжп	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$
ИММ ЛЖ, $\text{г/м}^2$	$160,3 \pm 46,9$	$158,3 \pm 47,3$

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к исходным данным.  
 УО – ударный объем; КСР ЛП – конечно-систолический размер левого предсердия;  
 КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка;  
 КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка;  
 КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка;  
 КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка;  
 ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;  
 Тзс – толщина задней стенки; Тмжп – толщина межжелудочковой перегородки;  
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Таблица 2. Показатели жесткости артерий у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, med (Lq; Uq)

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Скорость пульсовой волны в аорте, м/с	10,2* (8,2; 13,0)	9,2 (8,3; 11,7)	8,7 (6,5; 10,3)
Индекс аугментации аорты, %	31,4* (23,9; 35,8)	29,9* (20,3; 34,2)	19,8 (13,32; 25,2)
Индекс аугментации плечевой артерии, %	-2,6* (-20,3; 7,8)	-6* (-28,8; 3,4)	-30 (-45,5; -17,3)

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения

Таблица 3. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, med (Lq; Uq)

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	6,4 (4; 10,8)*	8,6 (6,3; 11,6)*#	15,5 (13; 23)
Эндотелий-независимая вазодилатация, %	13,8 (8,3; 20,8)*	16,6 (13,4; 21,5)*#	25 (20; 33)
Индекс реактивности плечевой артерии, усл.ед.	1,4 (1; 2)	1,5 (1,3; 2,3)	1,2 (1; 1,5)

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения; # достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к исходным данным

Таблица 4. Активность фактора Виллебранда, антикоагулянтная и фибринолитическая активность стенки сосудов эндотелия у больных ХСН на фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, med (Lq; Uq)

Показатели	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Активность антитромбина III до манжеточной пробы, %	90 (84; 92)*	92 (88; 95)*	100 (97; 100)
Активность антитромбина III после манжеточной пробы, %	90 (86; 92)*	92 (90; 96)*	110 (100; 110)
Антикоагулянтный индекс, %	1 (1; 1,03)	1 (1; 1,02)	1,1 (1; 1,1)
Время фибринолиза до манжеточной пробы, мин.	8 (7; 9)	7 (7; 9)	7 (6; 8)
Время фибринолиза после манжеточной пробы, мин.	8 (7; 9)	7 (6; 9)	6 (5; 7)
Фибринолитический индекс, %	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,2 (1,2; 1,4)
Активность ф.Виллебранда, %	160 (98; 196)*	98 (98; 196)*#	112 (98; 196)

\* достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к данным группы сравнения; # достоверность различий  $p < 0,05$  по отношению к исходным данным

го объема (УО) левого желудочка (ЛЖ) с 76,9 мл до 79,9 мл. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ увеличилась с 36,1% до 40,2%. На фоне проводимого лечения ФВ ЛЖ увеличилась у 45% обследуемых, не изменилась у 35% больных, снизилась у 15% пациентов. Аналогичны изменения УО ЛЖ.

У больных ХСН повышена жесткость магистральных артерий по сравнению с практически здоровыми лицами (таблица 2). На фоне 6-месячной терапии скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) снизилась с 10,2 м/с до 9,2 м/с, индекс аугментации аорты уменьшился с 31,4% до 29,9%, индекс аугментации плечевой артерии уменьшился с -2,6% до -6%. При анализе СПВА выявлено, что через 6 месяцев терапии СПВА у 75% больных не изменилась, у 10% увеличилась, у 15% снизилась. Аналогичны изменения индексов аугментации.

У больных ХСН установлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (таблица 3). На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей

лизиноприл, отмечено увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с 6,4% до 8,6%, эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) с 13,8% до 16,6%. За время наблюдения эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация увеличились у 45% обследуемых, не изменились у 35% больных, снизились у 15% пациентов.

У больных ХСН исходная активность антитромбина III до и после проведения манжеточной пробы составляет 90%, что достоверно меньше этих показателей у лиц группы сравнения (таблица 4). За время наблюдения указанные показатели достоверно не изменились и составили 92%. Исходно и при повторном обследовании у больных ХСН преобладал патологический тип реакции эндотелия на кратковременную ишемию при проведении манжеточной пробы, заключавшийся в отсутствии активации антитромбина III. На фоне лечения активность антитромбина III снизилась у 30% обследуемых, не изменилась у 27,5% пациентов, по-

высилась у 42,5% больных. Изменения активности антитромбина III до и после проведения манжеточной пробы в динамике идентичны.

Начальное время фибринолиза до и после проведения манжеточной пробы составляло 8 мин., а через 6 месяцев терапии — 7 мин. Указанные показатели достоверно не отличаются от аналогичных показателей у лиц группы сравнения. На фоне лечения время фибринолиза уменьшилось в 37,5%, не изменилось в 40%, увеличилось в 22,5% случаев.

Как видно из таблицы 4, активность фактора Виллебранда у больных ХСН до лечения составила 160%, что достоверно выше, чем у практически здоровых лиц группы сравнения. Через 6 месяцев терапии медиана активности фактора Виллебранда составила 98%, что достоверно меньше, чем исходная активность. На фоне лечения активность фактора Виллебранда снизилась у 40% обследуемых, не изменилась у 40% пациентов и повысилась у 20% больных.

На фоне комплексной терапии, включающей лизиноприл, было выявлено достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД. Систолическое АД снизилось с  $147,9 \pm 20,2$  мм рт.ст. до  $129,2 \pm 16,8$  мм рт.ст. ( $\Delta 13,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), диастолическое АД уменьшилось с  $93,5 \pm 10,1$  мм рт.ст. до  $85,6 \pm 8,1$  мм рт.ст. ( $\Delta 9,8\%$ ,  $p < 0,01$ ). При этом целевого уровня АД ( $120-139/80-89$  мм рт.ст.) достигли 28 (70%) больных. Больные, у которых на этапе скрининга имелась тяжелая артериальная гипертензия, перешли в группу умеренной.

Нежелательных явлений: кашля, симптомной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек — на фоне шестимесячной терапии лизиноприлом нами не выявлено.

На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, уровень АЛТ с 45 (39; 50) ед/л снизился до 40 (35; 46) ед/л, АСТ — с 47 (32; 50) ед/л до 42 (28; 44) ед/л, общего билирубина — с 28 (15; 40) ммоль/л до 20 (10; 28) ммоль/л, прямого билирубина — с 8 (5; 15) ммоль/л до 5 (3; 8) ммоль/л. Повышения уровня щелочной фосфатазы у обследованных больных не было. По нашему мнению, улучшение функции печени связано с тем, что через 6 месяцев терапии не стало больных с декомпенсацией ХСН.

Клиренс креатинина до и после 6-месячного лечения статистически не различался: 86 (78; 130) мл/мин и 92 (85; 123) мл/мин, соответственно.

## Обсуждение

С патофизиологической точки зрения, повышение активности различных звеньев системы нейрогормональной регуляции, особенно ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпат-адреналовой системы, наряду со снижением сократительной спо-

собности миокарда, нарушением центральной и периферической гемодинамики являются основополагающими механизмами развития и прогрессирования ХСН [12]. ИАПФ в определенной мере способны нивелировать данные изменения, что может приводить к улучшению клинического состояния пациентов и расширению их функциональных возможностей [13]. В этой связи одним из критериев эффективности проводимого лечения является оценка динамики ФК больных ХСН. Терапия ИАПФ не приводит к быстрому улучшению ФК ХСН: для этого необходимо время. Во многом это связано с реализацией долгосрочных биологических эффектов и блокадой активности локальных звеньев системы нейрогормонов, ведущих к перестройке структуры и функции различных органов и систем [14]. В нашем исследовании за время лечения было отмечено улучшение ФК ХСН у 30% пациентов, т.е. практически у каждого третьего больного, что согласуется с данными литературы [15].

Известно, что за счет своих нейрогормональных и гемодинамических эффектов ИАПФ благоприятно влияют на ремоделирование ЛЖ и повышают его сократительную способность [16]. В нашем исследовании 6-месячная комплексная терапия, включающая лизиноприл, способствовала статистически значимому увеличению УО ЛЖ на 3,8%, ФВ ЛЖ на 4,1% что соответствует данным литературы [17]. Статистически значимого изменения других параметров сердца не выявлено.

Сокращение левого желудочка сердца генерирует пульсовую волну, которая распространяется вдоль артериальной стенки с определенной скоростью. Аорта и крупные артерии депонируют часть объема сердечного выброса во время систолы и восстанавливают его во время диастолы, обеспечивая тем самым непрерывность тока крови [18]. Скорость пульсовой волны в аорте (СПВА), центральное систолическое и пульсовое артериальное давление, индексы прироста — показатели жесткости артерий, используемые в настоящее время для оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [19]. В нашем исследовании на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом СПВА индексы аугментации аорты и плечевой артерии благоприятно изменились, но не достигли степени статистической достоверности.

Развитие ХСН сопровождается нарушением функции эндотелия, снижением перфузии и оксигенации тканей, что в свою очередь способствует прогрессированию сердечной недостаточности. Под дисфункцией эндотелия в настоящее время понимается дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, антитромбогенных, противовоспалительных, антипролиферативных факторов с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромбогенных, провоспалительных, пропролиферативных — с другой [20].

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется в результате поддержания баланса между образованием вазодилатирующих (оксид азота, простаглицлин, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, С-тип натрийуретического пептида, брадикинин, адренормедулин) и вазоконстрикторных (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А<sub>2</sub>, активные формы кислорода) факторов. На фоне 6-месячной терапии лизиноприлом нами определено улучшение ЭЗВД и ЭНВД, что согласуется с данными литературы о влиянии иАПФ на сосудодвигательную функцию эндотелия [21].

Сохранение реологических свойств крови и участие в процессах гемостаза осуществляется благодаря наличию у продуцируемых эндотелием факторов антиромбогенных (NO, простаглицлин, активатор плазминогена, антиромбин III, протеин С) и протромбогенных (эндотелин-1, реактивные формы кислорода, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда) свойств [22].

На долю антиромбина III приходится около 80% антиромбогенной активности плазмы. Нами выявлен патологический тип реакции эндотелия на кратковременную ишемию при проведении манжеточной пробы, заключающийся в отсутствии активации антиромбина III. У больных ХСН имеются выраженные нарушения антиромбогенной функции эндотелия сосудистой стенки, сохраняющиеся в течение всего времени наблюдения [23].

Фибринолитическая активность эндотелия сосу-

дов заключается в синтезе тканевого активатора плазминогена [23]. Нарушения фибринолитической активности сосудистой стенки нами не выявлено, так как время фибринолиза обследуемых и лиц группы сравнения сопоставимо.

Фактор Виллебранда рассматривается в настоящее время как маркер повреждения и дисфункции эндотелия, для которого показана взаимосвязь с уровнем коронарного риска [24]. На фоне 6-месячной комплексной терапии, включающей лизиноприл, отмечается положительная динамика в виде снижения активности фактора Виллебранда.

Таким образом, у пациентов ХСН имеются выраженные нарушения антиромбогенной активности сосудистой стенки, в большей степени обусловленные нарушением антиромбогенной активности эндотелия. На фоне 6-месячной терапии отмечено снижение активности фактора Виллебранда.

Нами отмечена хорошая переносимость лизиноприла пациентами с ХСН, заключающаяся в сохранении функции печени и почек.

## Заключение

Комплексная 6-месячная терапия ХСН, включающая лизиноприл, способствует улучшению функционального состояния пациентов, замедляет процессы ремоделирования сердца и сосудов. Применение лизиноприла в комплексной терапии ХСН в течение 6-ти месяцев не ухудшает функцию печени и почек, в том числе и у больных с сопутствующими заболеваниями печени.

## Литература

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7(3): 112-115.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность 2006;7(4):164-171.
3. Garg R., Yusuf S. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure JAMA 1995; 273(18): 1450-1456.
4. Thackray S., Witte K., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. Eur J Heart Fail 2000;2(2):209-12.
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2009; 2: 64-106.
6. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 3(5): 1-4.
7. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985; 132(8): 919-923.
8. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. Am J Cardiol 1996;78(11):1210-4.
9. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113(9):1213-1225.
10. Балуда В.П., Дянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов. Кардиология 1988;5:103-104.
11. Blann A.D. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. Thromb Haemost 2006;95(1):49-55.
12. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82(5): 1724-9.
13. Skvortsov A.A., Nasonova S.N., Sychev A.V., Baklanova N.A., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Effect of long-term treatment with the ACEI quinapril, the angiotensin II type 1 receptor antagonist valsartan and their combination on parameters of left ventricular remodeling in patients with moderate chronic heart failure. Heart Failure 2005; 6(6): 228-233. Russian.
14. Dzau V.J., Hirsch A.T. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure. Eur Heart J 1990;11 Suppl B:65-71.
15. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100(23): 2312-8.
16. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H. et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. Circulation 2005; 112 (24): 3738-3744.
17. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet 1994; 343(8906): 1115-1122.
18. O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C. et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. Am J Hypertens 2002; 15(5): 426-444.
19. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006; 5(2): 65-69.
20. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002;106(6):653-658.
21. Мареев В.Ю., Балахонова Т.В., Маенко В.П. и др. Влияние квинаприла на клиническое состояние, гемодинамику и эндотелиальную дисфункцию у больных с клинически выраженной ХСН. Сердечная недостаточность 2002; 3(1): 48-49.
22. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004;15(8):1983-1992.
23. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гематология и трансфузиология 1987;9:51-53.
24. Felmeden D.C., Spencer C.G., Belgore F.M. et al. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. Am J Hypertens 2003;16(11):11-20.

Поступила 06.04.2010  
Принята в печать 04.05.2010