

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 (Listril, 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 ангиографе «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 гипертензией (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 гипертензия 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 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, 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, включаю-

щей 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 А₂, 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 антитромбогенных (NO, простаглицлин, активатор плазминогена, антитромбин III, протеин С) и протромбогенных (эндотелин-1, реактивные формы кислорода, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда) свойств [22].

На долю антитромбина III приходится около 80% антикоагулянтной активности плазмы. Нами выявлен патологический тип реакции эндотелия на кратковременную ишемию при проведении манжеточной пробы, заключавшийся в отсутствии активации антитромбина III. У больных ХСН имеются выраженные нарушения антикоагулянтной 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 антитромбогенной активности сосудистой стенки, в большей степени обусловленные нарушением антикоагулянтной 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