

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЯ І ВАЗОЗАВИСИМА ДИЛАТАЦІЯ У БОЛЬНИХ С ХСН В ДИНАМІКЕ ЛЕЧЕННЯ ЛОСАРТАНОМ

И.Г. Кравченко, Т.И. Бондаренко, Н.В. Пеган, М.Э. Лысенко, Ю.С. Рудык

Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, вазозависимая дилатация, лечение.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является одной из главных причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наиболее частая причина СН — ишемическая болезнь сердца [7—9]. По данным Фремингемского исследования, ИБС и артериальная гипертензия вызывают сердечную недостаточность в 80% ее случаев. У 46% мужчин и 27% женщин сердечная недостаточность обусловлена ИБС, причем риск ее развития значительно повышается после перенесенного инфаркта миокарда. Сердечная недостаточность является причиной 20% госпитализаций в клиники и занимает до 30% от общего количества койко-дней [10].

Лечение ХСН — это весьма актуальная клиническая и социальная проблема. Расширение арсенала лекарственных препаратов за последние годы не привело к существенному улучшению прогноза при СН: годовая выживаемость больных составляет 50 — 70%, и только некоторые из них переживают пятилетний период [15, 17]. Поэтому поиск новых препаратов и схем лечения, способствующих улучшению качества и продолжительности жизни больных с СН, остается очень актуальной и важной задачей. В последнее время внимание многих исследователей приковано к блокаторам рецепторов ангиотензина II [13, 16].

Цель исследования — изучение влияния лосартана на клиническое течение, состояние эндотелиальной дисфункции и вазозависимой дилатации при различных стадиях ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 97 больных (47 мужчин и 30 женщин). В соответствии с классификацией, принятой на Ленинградском (1962) и международном (Киев, 1963) симпозиумах по вопросам геронтологии, все больные были распределены по возрастным группам. Больных до 30 лет в исследование не включали. Пациенты в возрасте от 31 до 44 лет составили 10,3% (10 человек),

45—59 лет — 40,2% (39), 60 и более лет — 49,5% (48). Средний возраст больных — $(60 \pm 8,8)$ года.

Этиологическими факторами развития синдрома хронической сердечной недостаточности у обследуемых стали: ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия у 81 (83,5%) пациента. Изолированная гипертоническая болезнь диагностирована у 4 больных (4,4%), изолированная ИБС — у 9 (9%), и ревматизм — у 3 (3,1%).

Диагноз СН определяли на основании анализа жалоб больного, анамнеза заболевания, клинического осмотра, данных инструментальных и лабораторных исследований, руководствуясь рекомендациями Европейского общества кардиологов [17].

Степень тяжести СН определяли в соответствии с классификацией В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско в модификации рабочей группы Украинского научного общества кардиологов [12]. В исследовании включали больных с клиническими признаками СН IIА, IIБ и III степени. СН IIА степени была установлена у 41 больного (42,3%), IIБ определена в 39 случаях (40,2%), признаки СН III отмечены у 17 пациентов (17,5%).

Функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии определяли согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов в модификации Украинского научного общества кардиологов [12]. В группах пациентов, страдавших ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и изолированной ИБС, клинические признаки стабильной стенокардии напряжения были отмечены у 81 пациента (83,5%). Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 20 пациентов (24,7%), III ФК — у 61 (75,3%). Пациентов с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения IV ФК в исследование не включали.

Жалобы на одышку предъявляли все больные, симптомы пароксизмального ночного диспноэ отмечены у 42 пациентов (43,3%), никтурия беспокоила 78 человек (80,4%), чувство постоянной усталости — 90 больных (92,8%), на сердцебиение жа-

ловались 87 пациентов (89,7%), перебои в работе сердца были у 52 (53,6%), боли в области сердца — у 71 (73,2%). Средняя суточная потребность в нитроглицерине (для купирования приступов стенокардии) у пациентов, страдающих ИБС, составила $(6,1 \pm 3,8)$ таблетки.

В случае жалоб на чувство одышки степень ее тяжести определялась в соответствии с классификацией, приведенной в работе Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенского [13]. Отсутствие одышки при СН определяли как 1-ю степень; одышка при подъеме вверх — 2-я степень; одышка при ходьбе по ровной местности — 3-я степень; возникновение одышки при минимальной нагрузке — 4-я степень и одышка в покое — 5-я степень. Среди обследованных одышка 2-й степени отмечена у 13 больных (13,4%), 3-й — у 28 (28,9%), 4-й — у 43 (43%), 5-й — у 28 (28,9%).

Количество больных, предъявлявших жалобы на пароксизмальное ночное диспноэ, было прямо пропорционально степени тяжести СН. Так лишь один пациент с СН II А отмечал диспноэ (2,4% от всех больных СН II А), в то время как 18 человек с СН II Б (46,1% от всех больных СН II Б) и 13 с СН III (76,5% от всех больных СН III) отмечали этот симптом.

Анамнестические данные показали, что 53 пациента в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда отмечен у 8 пациентов (15%) от общего количества случаев ОИМ. Последний инфаркт миокарда был перенесен не менее чем за 6 мес до начала настоящего исследования. Хроническая аневризма сердца как осложнение ОИМ сформировалась у 12 пациентов (22,6%).

В 1-й группе проводилась стандартная терапия СН с использованием стандартных медикаментозных средств, включающих ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды, пролонгированные нитраты, амиодарон. Во 2-й группе в дополнение к стандартной терапии СН назначали исследуемый препарат лосартан в дозе 25 мг/сут с последующим титрованием в течение 7 дней до максимальной дозы 75 мг/сут.

Содержания цГМФ и ЭТ-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген».

С целью изучения вазорегулирующей функции эндотелия использовали метод, основанный на оценке его способности вызывать дилатацию сосудов в ответ на ускорение кровотока. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение дилатации или вазоконстрикции расценивали как патологическую реакцию [4—6]. Индекс пульсации рассчитывали по формуле:

$$PI = (S_{max} - D_{max})/M,$$

где M — средняя скорость кровотока в точке локации; S_{max} — максимальная систолическая скорость кровотока.

Снижение в процессе лечения показателя индекса пульсации указывает на повышение элас-

тичности сосудистой стенки и, таким образом, характеризует резистентность сосуда.

Эффективность лечения оценивали по редукции приступов стенокардии напряжения, изменениям показателей центральной гемодинамики.

Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью пакета программного обеспечения SPSS for Windows методами вариационной статистики [3] с вычислением средней величины M , среднеквадратичного отклонения S , средней ошибки средней величины m , критерия достоверности t , значения достоверности P . Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было больше или равно 95% ($P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Степень выраженности основных клинических проявлений СН в виде одышки, отеков, сердцебиения достаточно четко коррелируют с объективными нарушениями насосной функции сердца и патологическими нейрогуморальными сдвигами [2, 4, 5, 10]. Только на основании оценки изменения жалоб больного и степени выраженности вышеуказанных симптомов возможно правильно формировать терапевтическую тактику. Именно степень выраженности одышки, утомляемости пациента является основной переменной, влияющей на качество жизни пациента.

Среди 48 пациентов, получавших стандартную терапию СН, 24% имели одышку 5-й степени, 39% — одышку 4-й степени, 26% — одышку 3-й степени и 11% — одышку 2-й степени. После проведения курса лечения лишь 7,5% больных 1-й группы отмечали тяжелую одышку 5-й степени, 18,5% жаловались на одышку 4-й степени, а 46 и 28% отмечали одышку 3-й и 2-й степени соответственно. Во 2-й группе (терапия лосартаном) 26% пациентов при поступлении отмечали одышку 5-й степени, 38% — 4-й, у 24% больных — 3-й и у 12% — 2-й. При выписке из стационара лишь у 3,5% случаев одышка классифицирована как тяжелая (5-я степень), у 24,6% — 4-я степень; 38,6% пациентов этой группы отмечали одышку 3-й степени и 33,3% — 2-й. Изменения степени тяжести исследуемого параметра были высоко достоверны в группах и практически не отличались между собой.

Анализ некоторых симптомов СН, их изменение под влиянием лечения в исследуемых группах, представлены в табл. 1.

Очевидно, что после курса лечения клиническая симптоматика СН улучшилась у пациентов обеих групп. Частота пароксизмального ночного диспноэ уменьшилась на 47,3% у больных, получавших стандартную терапию СН, и на 69,6% — у тех, кто принимал лосартан. Частота случаев возникновения сердцебиения после выписки из стационара у пациентов 1-й группы уменьшилась на 65,6%, во 2-й группе — на 52,4%. Отеки уменьшились одинаково в обеих группах: на 58,7% в 1-й и на 57,1% — во 2-й. До начала терапии застойные хрипы в легких регистрировали у 47,9% больных 1-й группы и

Таблиця 1. Характеристика некоторых симптомов СН в исследуемых группах

Симптом СН	1-я группа (базовая терапия; n = 48)		2-я группа (лосартан; n = 49)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ночное диспноэ	19	10*	23	7*
Сердцебиение	31	15*	32	11*
Отеки	46	19*	42	18*
Застойные хрипы	23	11*	26	10*

Примечание. * Достоверные изменения по сравнению с первой группой ($P < 0,05$).

53,1% пациентов 2-й группы. При выписке из стационара признаки застоя в легких отмечались у 11 лиц (22,9%) 1-й группы и у 10 больных (20,4%) 2-й группы, те есть относительное снижение составило 52,2 и 61,5% для больных 1-й и 2-й группы соответственно.

В табл. 2 представлены показатели, характеризующие эндотелиальную дисфункцию у больных с ХСН.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, средние значения концентрации ЭТ-1 исходно повышены у пациентов обеих групп, что свидетельствует об активации вазоконстрикции при развитии СН с целью сохранения адекватной перфузии органов. В процессе лечения уровень циркулирующего ЭТ-1 статистически достоверно снизился в обеих группах в среднем на 25 — 30%. Отмечается тенденция к более выраженному снижению уровня Э-1 у пациентов второй группы ($DЭ-1 = (5,84 \pm 2,23)$ пг/мл), по сравнению с первой ($DЭ-1 = (4,91 \pm 3,02)$ пг/мл), однако статистически достоверной разницы в динамике изменения Э-1 между группами нет ($P = 0,06$). Уровень цГМФ статистически достоверно возрос в обеих группах по сравнению с исходным. В 1-й группе относительный прирост концентрации составил 22%, а во 2-й — 41%. При проведении анализа динамики роста плазменной концентрации цГМФ между исследуемыми группами, очевидно, что в группе пациентов, принимавших лосартан, среднее увеличение показателя Δ цГМФ = $(2,5 \pm 0,68)$ пкмоль/мл, в то время как соответствующее значение показателя в группе больных, получавших стандартную терапию СН, Δ цГМФ = $(1,4 \pm 0,89)$ пкмоль/мл. С помощью методов параметрической статистики об-

наружена статистическая достоверность в изменении концентрации цГМФ во второй группе по сравнению с первой ($P < 0,05$).

В табл. 3 представлены результаты использования ультразвука высокого разрешения с эффектом Доплера для измерения внутреннего диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней в динамике лечения.

Согласно нашим исследованиям (табл. 3), показатели среднего диаметра плечевой артерии до компрессии статистически достоверно не различались и составляли до лечения $(0,42 \pm 0,03)$ см, после лечения — $(0,45 \pm 0,02)$ см. В ответ на повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии с $(43,83 \pm 10,91)$ до $(44,08 \pm 2,81)$ см/с диаметр плечевой артерии увеличился с $(0,42 \pm 0,03)$ до $(0,48 \pm 0,023)$ см ($P < 0,05$). У пациентов 1-й группы после двухнедельной базовой терапии диаметр плечевой артерии с $(0,45 \pm 0,02)$ см увеличился до $(0,52 \pm 0,04)$ см ($P < 0,05$); у пациентов 2-й группы после лечения лосартаном — с $(0,46 \pm 0,03)$ до $(0,58 \pm 0,02)$ см ($P < 0,05$). Параллельно достоверно в обеих группах увеличились показатели линейной с $(52,27 \pm 10,03)$ см/с до $(58,23 \pm 16,83)$ см/с в 1-й группе ($P < 0,05$); с $(52,92 \pm 3,2)$ до $(59,81 \pm 3,22)$ см/с во 2-й группе ($P < 0,05$) и объемной с $(42,27 \pm 6,09)$ до $(51,45 \pm 6,89)$ мл/мин в 1-й группе; $P < 0,05$); с $(43,54 \pm 5,76)$ до $(54,02 \pm 5,12)$ мл/мин во 2-й группе; $P < 0,05$) скорости кровотока. Улучшение функции сосудистого эндотелия отражает достоверно возросший с $(10,47 \pm 4,51)$ до $(20,31 \pm 9,13)\%$ в 1-й группе и до $(21,02 \pm 6,18)\%$ во 2-й группе ($P < 0,001$) показатель Δ d, характеризующий вазодилатацию после 5-минутной компрессии сосуда (проба с реактивной гиперемией). Повышение эластичности сосудистой стенки также характеризует достоверное

Таблиця 2. Динамика ЭТ-1 и цГМФ у больных с ХСН под влиянием терапии ($M \pm m$)

Группа больных	Эндотелин-1, пкмоль/л		ЦГМФ, пкмоль/мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я (n = 48)	$18,61 \pm 3,3$	$13,71 \pm 3,66^*$	$6,26 \pm 0,95$	$7,66 \pm 0,39^*$
2-я (n = 49)	$18,56 \pm 3,45$	$12,71 \pm 2,76^*$	$6,05 \pm 0,84$	$8,56 \pm 0,56^*$

Примечание. * Достоверные отличия показателей до и после лечения ($P < 0,01$).

Таблиця 3. Изменение показателей диаметра плечевой артерии и скорости кровотока у больных с ХСН, с сопутствующей артериальной гипертензией в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (пациенты обеих групп)		После лечения			
			1-я группа		2-я группа	
	До компрессии	После компрессии	До компрессии	После компрессии	До компрессии	После компрессии
S_{max} , см/с	43,83 \pm 1,91	44,08 \pm 2,81	52,27 \pm 1,03*	58,25 \pm 1,83*	52,92 \pm 3,2*	59,81 \pm 3,22*
PI	8,07 \pm 0,24	8,13 \pm 0,32	7,77 \pm 0,80	7,03 \pm 0,24*	7,81 \pm 0,23	7,01 \pm 0,84*
V, мл/мин	31,1 \pm 3,19	37,86 \pm 4,74	42,27 \pm 6,09*	51,45 \pm 6,98*	43,54 \pm 5,76*	53,02 \pm 5,12*
D, см	0,42 \pm 0,03	0,48 \pm 0,03	0,45 \pm 0,02	0,52 \pm 0,04*	0,46 \pm 0,03	0,58 \pm 0,02*
Δd , %		10,47 \pm 4,51		20,31 \pm 9,13**		21,02 \pm 6,18**

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$ — в сравнении с показателями до и после компрессии, где:

S_{max} — максимальная систолическая скорость кровотока; PI — индекс пульсации; V — объемная скорость кровотока; D — диаметр плечевой артерии; Δd — прирост диаметра плечевой артерии после компрессии.

снижение после лечения с (8,13 \pm 0,32) до (7,03 \pm 0,24) в 1-й группе и до (7,01 \pm 0,84) во 2-й группе ($P < 0,05$) показателя PI, отражающего резистентность сосуда. Полученные результаты не противоречат данным других авторов [2, 3, 16].

ВЫВОДЫ

Стандартная терапия ХСН с применением диуретиков, сердечных гликозидов и ингибиторов АПФ приводит к достоверному улучшению состояния эндотелиальной функции, оцениваемой по динамике показателей плазменных концентраций ЭТ-1 и цГМФ и эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

При сравнении стандартной схемы лечения ХСН и исследуемой, с добавлением к вышеперечисленным лекарственным препаратам лосартана, установлено, что у пациентов, получавших лосартан, уровень плазменной концентрации ЭТ-1 достоверно больше меняется по мере прогрессирования степени тяжести СН. Концентрация цГМФ в плазме крови под влиянием терапии лосартаном изменялась у всех пациентов вне зависимости от стадии СН.

Повышение скорости кровотока после компрессии плечевой артерии и увеличения ее диаметра наблюдалось как у больных, которым была назначена стандартная терапия, так и у тех, кто принимал лосартан без существенного различия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березин А.Е. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Пробл. старения и долголетия.— 2000.— № 1.— С. 47—52.
2. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistika — статистический анализ и обработка данных в среде Windows.— М.: Информационно-издательский дом «Филинъ», 1997.— С. 1—608.
3. Воронков Л.Г., Шкурат И.А. Магистральный периферический кровоток и эндотелийзависимая вазодилатация у больных с хронической сердечной недостаточностью: связь с показателями гемодинамики и клинко-функциональным статусом // Кровообіг та гомеостаз.— 2003.— № 1.— С. 93—97.
4. Воронков Л.Г., Шкурат И.А. Состояние периферического кровообращения у больных с хронической сердечной недостаточностью // Серце і судини.— 2003.— № 2.— С. 47—51.
5. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиол.— 1998.— № 8.— С. 68—80.
6. Иванова О.В., Балабанова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдви-

га на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой дилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиол.— 1998.— № 3.— С. 37—41.

7. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. М.: Знание-М, 1998.— 15 с.

8. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения.— К.: Здоров'я, 1994.— 624 с.

9. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Харьков, 2000.— С. 1—426.

10. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-монокитратом // Кардиол.— 2001.— № 3.— С. 29—32.

11. Пархоменко А.Н., Гончарова И.И. Сосудодвигательная функция плечевой артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом: возможности коррекции дисфункции эндотелия при применении триметазида // Укр. кардиол. журн.— 2003.— № 5.— С. 34—38.

12. Робоча група УНТК. Класифікації хвороб органів кровообігу // Укр. кард. журн.— 2000.— № 1—2.— С. 12—134.

13. Сигоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лосартан — первый представитель нового класса гипотензивных препаратов // Кардиол.— 1996.— 1.— P. 81—89.

14. Ho K.L., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study // J. Am. Coll. Cardiol.— 1993.— 22 (Suppl. A).— P. 6A—13A.

15. McMurray J.J.V. Evidence-based medicine in Heart Failure: Towards Better Treatment // Clinician.— 1997.— Vol. 15, N 3.— P. 16—17.

16. Neutel J., Littlejohn T., Chrysan S., Singh. Телмисартан/гидрохлортиазид в сравнении с лосартаном/гидрохлортиазидом при лечении пациентов с гипертензией легкой и средней степени тяжести // Hypertns Res.— 2005.— Vol. 28.— P. 555—563.

17. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure // Eur. Heart J.— 1997.— Vol. 18.— P. 736—753.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ ТА ВАЗОЗАЛЕЖНА ДИЛАТАЦІЯ У ХВОРИХ НА ХСН У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ЛОСАРТАНОМ

І.Г. Кравченко, Т.І. Бондаренко, Н.В. Педан, М.Е. Лисенко, Ю.С. Рудик

Висвітлено питання впливу лосартану на стан ендотеліальної дисфункції, вазозалежну дилатацію, яку оцінювали за допомогою ультразвуку високої частоти.

Стандартна терапія ХСН з використанням диуретиків, серцевих глікозидів та інгібіторів АПФ призвела до вірогідного поліпшення стану ендотеліальної дисфункції, яку оцінювали за динамікою показників плазмових концентрацій ЕТ-1 і цГМФ та ендотеліальної вазодилатації плечової артерії. Встановлено, що у пацієнтів, які приймали лосартан, рівень плазмової концентрації ЕТ-1 вірогідно більше змінюється з прогресуванням ступеня тяжкості серцевої недостатності. Концентрація цГМФ у плазмі крові під впливом терапії лосартаном змінювалась у всіх пацієнтів без зв'язку зі стадією серцевої недостатності.

Підвищення швидкості кровотоку після компресії плечової артерії та зростання її діаметра спостерігалось як у хворих, яким проводили стандартну терапію ХСН, так і у тих, хто вживав лосартан, без істотних розбіжностей.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND VASCULAR-DEPENDENT DILATATION IN PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE DYNAMICS OF LOSARTAN TREATMENT

I.G. Kravchenko, T.I. Bondarenko, N.V. Pedan, M.E. Lysenko, U.S. Rudyk

The article is devoted to the losartan effects on the state of endothelial dysfunction and vascular-dependent dilatation that has been evaluated with high-frequency ultrasound.

The standard therapy of chronic heart failure (CHF) with application of diuretics, heart glycosides and ACE-inhibitions resulted in the significant improvement of the endothelial function evaluated on the basis of the dynamics of indices of blood plasma endothelin-1 (ET-1) and c-GMP levels and endothelium-dependent vessel dilatation of brachial artery. It has been established that blood plasma ET-1 levels was significantly more changed in patients who received losartan depending on the degree of heart failure severity. Blood plasma c-GMP levels were changed in all patients received losartan without correlation with CHF stage.

The increase of bloodstream speed after compression of brachial artery and increase of its diameter were observed both in patients who received standard therapy of CHF and losartan without any essential differences.