

Особенности применения иАПФ у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертонией

А.Г.Евдокимова, А.В.Сметанин,
В.В.Евдокимов, Б.А.Родионов,
Е.В.Коваленко, К.И.Теблов
Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И.Евдокимова МЗ РФ, Москва

Актуальность. Оптимизация лечения больных стабильной ИБС в сочетании с АГ по-прежнему является важной проблемой в кардиологии в связи с высокой летальностью и инвалидизацией пациентов. **Цель.** Сравнительная оценка клинической эффективности зофеноприла и эналаприла в составе комплексной терапии, включающей изосорбида мононитрат, β -адреноблокатор, статины, дезагрегантную терапию у больных стабильной стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени. **Материал и методы.** Исследовали больных в двух группах по 40 человек в каждой группе: первая группа получала зофеноприл, вторая группа – эналаприл в составе комплексной терапии. Проводились клинико-инструментальные, лабораторные методы исследования: ЭхоКГ, СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ, тредмил-тест по модифицированному протоколу R.Bruce. Оценивалось качество жизни с использованием сизтаского опросника для больных стенокардией. Исследовались показатели функции эндотелия с определением уровня эндотелина-I, степени выраженности окислительного баланса, агрегации тромбоцитов, реологии крови и липидного обмена. **Заключение.** ИАПФ в составе комплексной терапии больных стабильной ИБС в сочетании с АГ приводили к улучшению клинического состояния больных, нормализации уровня АД, однако зофеноприл оказывал более выраженное достоверное положительное влияние на толерантность к физической нагрузке, эпизоды ишемии миокарда, процессы ремоделирования левого желудочка, состояние эндотелиальной функции, агрегацию тромбоцитов, реологию крови и липидный спектр.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, зофеноприл, эналаприл.

Application Features of ACE Inhibitors
in Patients with Stable Angina
Combined with Arterial Hypertension

A.G.Evdokimova, A.V.Smetanin, V.V.Evdokimov,
B.A.Rodionov, E.V.Kovalenko, K.I.Teblov
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I.Evdokimov,
the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow

Relevance. Optimization of treatment of patients with stable coronary artery disease combined with the arterial hypertension is still a major problem in cardiology due to high mortality and disability of such patients.

Purpose. Comparative evaluation of the clinical efficacy of zofenopril and enalapril in complex therapy consisting of isosorbide mononitrate, β -blockers, statins, antiplatelet therapy in patients with stable angina of II–III classes and arterial hypertension of 1–2 degree.

Material and methods. The patients were studied in two groups with 40 people in each: the first group received zofenopril, the second group received enalapril as part of the complex therapy. The research was conducted with the use of clinical, instrumental, and laboratory research methods: echocardiography, BPM with simultaneous recording of ECG, treadmill test according to the modified R.Bruce protocol. The quality of life was assessed using the Seattle questionnaire for patients with angina. Endothelial function was studied with defining the level of endothelin-I, the severity of oxidative balance, platelet aggregation, blood rheology, and lipid metabolism. **Conclusion.** ACE inhibitors in the complex therapy of patients with stable coronary artery disease combined with hypertension leads to improved clinical state of patients, normalization of blood pressure, however zofenopril has a stronger significant positive effect on physical stress tolerance and episodes of myocardial ischemia, the processes of left ventricular remodeling, the state of endothelial function, platelet aggregation, and blood lipid rheology.

Keywords: stable angina, arterial hypertension, endothelial dysfunction, oxidatative stress, zofenopril and enalapril.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию среди смертности взрослого населения Европы, в том числе и России. По данным Росстата (2014 г.), показатели смертности от ССЗ в нашей стране оказались очень высокими и составили 653,7 на 100 тыс населения [1, 2]. Половина смертей в структуре смертности от всех ССЗ приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), поэтому оптимизация лечения данного заболевания по-прежнему остается весьма актуальной [2, 3].

Впервые ИБС может проявиться в виде инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти, но чаще всего принимает хроническую форму, а именно форму стабильной стенокардии (СС) напряжения, которая составляет 1/3 от всех пациентов.

В России преобладают больные со СС II и III функциональным классом (ФК), причем последних в 2 раза больше, чем в странах Европы. Смертность пациентов со СС составляет 2% в год, а у 2–3% ежегодно возникает несмертельный ИМ. Кроме того, установлено, что мужчины с диагнозом ИБС живут в среднем на 8 лет меньше, чем их сверстники без этого заболевания [2].

Артериальная гипертония (АГ) часто сопутствует ИБС и является независимым фактором риска развития атеросклероза, а также сердечно-сосудистых осложнений. Согласно национальным рекоменда-

циям РМОАГ (2013 г.), у больных ИБС целевым уровнем является АД < 140/90 мм рт. ст. [2, 5, 6].

Современная медикаментозная терапия стабильной ИБС направлена на улучшение: 1) прогноза заболевания при применении β -адреноблокаторов, антитромботических препаратов (ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), статинов (инеджи), ИАПФ и 2) симптомов заболевания на фоне приема антагонистов кальция, нитратов и нитратоподобных средств, ивабрадина, никорандила, ранолазина, триметазидина [6].

В последние годы иАПФ занимают ведущее место в лечении больных не только с АГ и ХСН, но и ИБС [4–6]. Целесообразность назначения этих групп препаратов базируется на данных доказательной медицины (исследования HOPE, EUROPA, SOLVD). Большая распространенность ИБС в сочетании с АГ (82%) и их инициальное место в развитии таких фатальных осложнений, как острый ИМ, сердечная недостаточность, диктует необходимость выбора оптимального иАПФ, обладающего более выраженными органопротективными эффектами, в том числе антиишемическим и антиоксидантным.

В связи с изложенным особый интерес представляет зофеноприл – сульфгидрильный (SH-содержащий) иАПФ, обладающий вазопротективными, кардиопротективными и антиоксидантными свойствами, возможностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность тканевой сердечной и сосудистой РААС, гиперактивность которой способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и прогрессированию любого из заболеваний, в первую очередь ИБС [4, 7, 9, 10].

Кроме того, препарат обладает уникальной способностью предохранять оксид азота от инактивации, уменьшает тем самым эндотелиальную дисфункцию, оказывая влияние на важное звено патогенеза ИБС, АГ и их осложнений [8,10].

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка клинической эффективности зофеноприла и эналаприла в составе комплексной терапии больных СС II–III функционального класса (ФК) в сочетании с артериальной гипертонией 1–2-й степени.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов с ИБС: постинфарктным кардиосклерозом и/или стабильной стенокардией напряжения II–III ФК и АГ 1–2-й степени в возрасте 37–78 лет (средний возраст – 58,8±8,8 лет). Больные включались в исследование после добровольного подписания информированного согласия.

Критерии исключения: больные с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда давностью менее 6 мес, геморрагическим инсультом в анамнезе, симптоматической АГ, ХСН III–IV ФК по NYHA, постоянной формой мерцательной аритмии, декомпенсированным сахарным диабетом I или II типа, атриовентрикулярной блокадой II–III степени, хронической обструктивной болезнью легких, ангионевротическим отеком в анамнезе, в т.ч. на фоне приема иАПФ, стенозом (односторонним или двухсторонним) почечных артерий, заболеваниями печени и почек, повышенной чувствительностью к иАПФ и нитратам, наличием ЭКГ изменений, не позволяющим интерпретировать динамику при проведении нагрузочных тестов (блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная косонисходящая депрессия ST).

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе подписывалось информированное со-

гласие, и больные распределялись методом случайной выборки на две группы наблюдения, затем после 3–7 дней «чистого фона» (без приема антигипертензивной терапии иАПФ) назначался зофеноприл (первая группа) или эналаприл (вторая группа) в составе комплексной терапии СС и АГ. За время «отмывочного» периода по потребности пациенты принимали при болях в сердце нитроглицерин, при повышении АД каптоприл 12,5–25 мг на прием или 20–40 мг пропранолола. Далее проводился этап титрования, этап наблюдения, и контрольной точкой исследования являлись 6 мес терапии.

Комплексная терапия у всех больных стабильной ИБС включала аспирин (75 мг/сут), симвастатин 10–20 мг/сут, β -адреноблокатор (небиволол в дозе 2,5–10 мг/сут), нитраты (изосорбид-5-мононитрат 20–40–50 мг/сут).

Группы наблюдений исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило сравнивать их в дальнейшем. Первая группа состояла из 40 пациентов, из них 30 мужчин и 10 женщин, среднего возраста 58,9±8,3 лет. Больные этой группы получали дополнительно зофеноприл в средней дозе 37,31±4,65 мг/сут. Вторую группу (контрольную) составили также 40 больных, из них 28 мужчин и 12 женщин, средний возраст – 58,8±9,4 лет. Пациенты этой группы получали дополнительно эналаприл в средней дозе 24,25±5,94 г/сут.

Начальная доза эналаприла составляла 5 мг 2 раза в сутки. Начальная доза зофеноприла составляла 7,5 мг 2 раза в сутки. Этапы титрования составляли не менее недели. При этом оценивалось клиническое состояние больного, частота и выраженность за грудных болей, головных болей, одышка, слабость, утомляемость, контроль АД и ЧСС. После назначения первой дозы препаратов больной наблюдался в стационаре не менее недели. В дальнейшем, при стабильном состоянии, пациенты выписывались и наблюдались амбулаторно. Контрольные визиты больных во время подбора терапии проводились каждые 1–2 нед, в дальнейшем – 1 раз в месяц. В процессе титрования достигалась наибольшая переносимая доза, при этом целевой для эналаприла была 20–40 мг/сут, зофеноприла – 30–60 мг/сут. После окончания исследования больные, нуждавшиеся в госпитализации, проходили обследования в стационаре, остальные – в амбулаторных условиях.

Всем больным было проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее: выяснение жалоб, анамнеза заболевания, физикальное обследование, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, трансаминазы, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, липидный спектр), электролиты плазмы (ионы натрия, калия, кальция), ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. В динамике учитывали количество приступов стенокардии в неделю (АПН) и количество потребляемого сублингвально нитроглицерина в неделю (НТГН).

Уровень толерантности к физической нагрузке оценивали с помощью тредмил-теста по модифицированному протоколу R.Bruse. Оценка качества жизни проводилась с использованием сизлского опросника для больных стенокардией.

Для оценки профиля АД и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли суточное мониторирование АД (СМАД) с одновременной регистрацией ЭКГ с помощью портативного регистратора АД и

Таблица 1. Динамика клинических показателей ($M \pm sd$) у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне различных схем комплексной терапии

Показатель	1-я группа (n=40)			2-я группа (n=40)			p_{1-2}
	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	
I ФК стенокардии, %	0	20		0	8		
II ФК стенокардии, %	23	18		20	24		
III ФК стенокардии, %	17	2		20	8		
Средняя величина ФК	2,4±0,5	2,0±0,6**	-19,4	2,5±0,5	2,2±0,7**	-14	<0,05
Количество приступов стенокардии за неделю	29,4±2,5	9,2±1,2**	-68,7	28,6±1,9	16,4±1,4**	-42,8	<0,05
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю	8,4±2,8	2,8±0,3**	-70	8,4±1,9	3,5±0,5**	-55	<0,05
Тредмил-тест, с	345,8±48,4	482,8±72,3**	+39,7	332,4±69,3	445±58,3**	+34,1	<0,05
Объем внешней работы, МЕТ	3,6±0,4	4,6±0,6*	+30,5	3,4±0,3	4,5±0,2*	+32,4	>0,05
Средний балл качества жизни по сизтлскому опроснику	73,1±3,9	83,2±2,1**	+13,8	72,6±4,2	78,2±2,3*	+7,7	<0,05

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ относительно исходных значений.

ЭКГ «Cardio Tens» (Meditech, Венгрия). Оценивались общая продолжительность ишемической депрессии $ST \geq 1$ мм, количество эпизодов ишемической депрессии ST в течение суток.

Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда оценивали с помощью ЭХОКГ на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США) по стандартной методике.

О вазоконстрикторной функции эндотелия судили по уровню ЭТ-1 высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA (США). Для определения использовался планшетный иммуноферментный ридер «Униплан» (Россия).

Степень выраженности процессов оксидативного стресса оценивалась по содержанию малонового диальдегида (МДА) в образцах венозной крови. Содержание уровня МДА определяли колориметрическим методом за счет возможности его при температуре 100°C в кислой среде вступать в реакцию с тиобарбитуровой кислотой, образуя комплексное соединение (одна молекула МДА и две – тиобарбитуровой кислоты), имеющее стабильную яркую окраску.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса (ОАС) определяли на многоканальном приборе-анализаторе Saphir (Япония) наборами реактивов Ransod (Англия) и Randox (Англия) соответственно.

Для оценки динамики состояния окислительного баланса рассчитывался индекс окислительной устойчивости (ИОУ) плазмы по формуле: $\text{ИОУ} = \text{СОД} / \text{МДА}$.

Реологические свойства крови определяли с использованием вискозиметра ротационного типа АКР-2 путем ее центрифугирования при различных скоростях сдвига (20, 100 и 200 об/с). Определялись спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов по методу Борна в модификации В.Г.Лычева. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ. Исследование проводили на фотоэлектроколориметре КФК-2МП (Россия). Исследование липидного спектра крови проводили ферментативным методом с использованием реактивов фирмы «Boehinger Mannheim».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 7.0» (StatSoft, США). Описание изучаемых параметров в группах проводилось путем расчета средних значений и стандартной ошибки. За величину значимости различий принято $p < 0,05$. Корреляции между величинами рассчитывались параметрическим методом, путем опре-

деления коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляция считалась положительной при положительных значениях r , отрицательной – при отрицательных значениях, слабой при $r < 0,3$; средней при $0,3 < r < 0,7$; сильной при $0,7 < r < 1,0$.

Результаты исследования

На фоне проводимой терапии, включавшей зофеноприл (1-я группа), эналаприл (2-я группа) у всех больных отмечалось улучшение клинического течения заболевания, что выражалось в значительном уменьшении частоты и интенсивности приступов стенокардии, головной боли, головокружения, повышении работоспособности, улучшении сна и качества жизни. Динамика изучаемых показателей представлена в табл. 1.

Через 6 мес терапии в обеих группах наблюдения (см. табл. 1) достоверно уменьшился средний ФК стенокардии, причем часть больных (больше в 1-й группе) перешла в I ФК, уменьшилось количество приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина, улучшились показатели пробы с 6-минутной ходьбой, тредмил-теста и качество жизни по сизтлскому опроснику. Различия средних значений достигли статистической достоверности ($p < 0,05$).

Таким образом, при сравнении результатов, полученных при использовании двух схем терапии, положительный клинический эффект был достигнут в обеих группах, однако более выраженный в первой группе, получавших зофеноприл, различия имели достоверный характер ($p < 0,05$). Кроме того, в первой группе ни одному пациенту не потребовалось повышения дозы ИС-5-МН или назначения его ретардированной формы.

Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ

Исходно в обеих группах наблюдения отмечалось повышение среднедневных, средненочных и среднесуточных значений САД и ДАД при нормальных показателях ЧСС. Стабильно регистрировался уровень среднедневного ДАД выше 90 мм рт. ст. Была увеличена вариабельность АД.

Динамика показателей СМАД представлена в табл. 2.

На фоне проведенной терапии в обеих группах наблюдения отмечалась эффективная антигипертензивная реакция. При сравнении конечных результатов по АД в обеих группах по большинству показателей межгрупповые различия оказались недостоверными, в то же время, по данным суточного индекса САД, вариабельности САД и ДАД, количе-

Таблица 2. Динамика показателей СМАД ($M \pm sd$) с одновременной регистрацией ЭКГ у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени в процессе лечения

Показатель	Первая группа (n=40)			Вторая группа (n=40)			p_{1-2}
	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	149,0 \pm 1,4	126,1 \pm 2,3**	-15,4	148,8 \pm 1,2	125,4 \pm 2,4**	-15,7	>0,05
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	88,2 \pm 1,6	72,1 \pm 2,1**	-18,2	87,7 \pm 1,6	70,9 \pm 3,2**	-19,1	>0,05
Среднедневное САД, мм рт. ст.	158,8 \pm 3,7	135,1 \pm 2,7*	-14,9	156,6 \pm 2,2	134,5 \pm 3,8*	-14,1	>0,05
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	99,3 \pm 2,1	81,5 \pm 3,2*	-17,9	98,3 \pm 1,6	73,4 \pm 3,5*	-18,7	>0,05
Средне ночное САД, мм рт. ст.	142 \pm 1,5	114,9 \pm 2,7*	-19,3	128 \pm 2,6	106,4 \pm 2,8*	-16,9	>0,05
Средне ночное ДАД, мм рт. ст.	83 \pm 3,1	66,3 \pm 2,2*	-20,1	78 \pm 2,3	56,7 \pm 4,1*	-21,2	<0,05
ЧСС среднесуточная	81,4 \pm 10,8	66,2 \pm 11,2**	-18,7	82,5 \pm 11,2	66,6 \pm 9,7**	-19,3	>0,05
Временной гипертонический индекс САД, %	49,1 \pm 4,5	24,4 \pm 5,3**	-50,2	48,8 \pm 1,6	24,7 \pm 2,7**	-49,3	>0,05
Временной гипертонический индекс ДАД, %	42,4 \pm 1,7	25,1 \pm 4,2**	-40,9	43,8 \pm 2,4	27,5 \pm 3,4**	-37,2	>0,05
Суточный индекс САД, %	12,6 \pm 2,8	17,2 \pm 2,4*	+36,1	15,0 \pm 1,2	17,8 \pm 1,4*	+18,5	<0,05
Суточный индекс ДАД, %	20,9 \pm 2,2	23,0 \pm 3,1*	+10,1	20,3 \pm 2,1	22,7 \pm 2,3*	+12,0	>0,05
Вариабельность САД	10,6 \pm 3,1	9,8 \pm 2,5	-7,6	11,4 \pm 2,4	10,2 \pm 2,1*	-10,5	<0,05
Вариабельность ДАД	9,1 \pm 2,3	8,3 \pm 2,1	-8,8	8,4 \pm 2,1	7,3 \pm 1,9*	-13,1	<0,05
Пациенты с ББИМ, %	90,0	47,5	-47,4	82,5	77,5	-30	<0,05
Число пациентов с ББИМ	36	19	-47,4	33	23	-30	<0,05
Число эпизодов ББИМ	14,1 \pm 6,9	4,7 \pm 3,1**	-66,8	12,8 \pm 7,5	7,4 \pm 6,3**	-42,4	<0,05
Длительность эпизодов ББИМ, мин	30,2 \pm 8,7	6,6 \pm 4,2**	-78,2	28 \pm 5,6	15,2 \pm 4,8**	-45,8	<0,05

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ относительно исходных значений.

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ показателей ($M \pm sd$) у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне различных схем комплексной терапии

Показатель	Первая группа (n=40)			Вторая группа (n=40)			p_{1-2}
	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	
Левое предсердие, см	3,6 \pm 0,2	3,4 \pm 0,2*	-4,8	3,5 \pm 0,1	3,4 \pm 0,2*	-4,1	>0,05
КДР, см	5,9 \pm 0,2	5,3 \pm 0,1*	-9,8	5,9 \pm 0,2	5,4 \pm 0,2*	-9,2	>0,05
КСР, см	4,5 \pm 0,1	4,2 \pm 0,2	-7,4	4,5 \pm 0,2	4,1 \pm 0,1*	-8,1	>0,05
ИКДО, мл/м ²	110,3 \pm 6,8	89,1 \pm 6,1**	-19,2	108,1 \pm 6,1	89,9 \pm 6,9*	-16,8	>0,05
ИКСО, мл/м ²	43,5 \pm 3,7	34,3 \pm 5,7**	-21,2	42,8 \pm 3,4	33,3 \pm 3,7**	-22,3	>0,05
ФВ, %	53,5 \pm 4,2	57,1 \pm 3,8*	+6,8	54,3 \pm 3,8	58,3 \pm 4,2*	+7,4	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	137,8 \pm 6,7	118,8 \pm 6,0**	-13,8	136,1 \pm 5,8	121,8 \pm 6,3**	-10,5	<0,05
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1360,4 \pm 62,9	1160,4 \pm 58,6**	-14,7	1387,7 \pm 65,6	1232,3 \pm 72,1**	-11,2	<0,05
Е/А	0,85 \pm 0,09	1,01 \pm 0,07**	+18,8	0,83 \pm 0,08	1,02 \pm 0,04**	+15,8	<0,01

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ относительно исходных значений.

ству больных с ББИМ числу и длительности эпизодов ББИМ динамика была значительно более выраженной в первой группе на фоне комплексной терапии с включением зофеноприла, межгрупповые различия носили достоверный характер (все $p < 0,05$).

Важно отметить, что проведенный корреляционный анализ выявил тесную прямую связь исходных значений среднесуточного САД и уровнем ЭТ-1 ($r = 0,42$, $p < 0,01$), среднесуточного ДАД и уровнем ЭТ-1 ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики в процессе лечения больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени

Параметры внутрисердечной гемодинамики исходно и через 6 мес лечения оценивались у 80 больных с СС II–III ФК и АГ 1–2 степени, динамика которых представлена в табл. 3.

Как видно, в обеих группах исходно наблюдалось увеличение конечного диастолического объема (КДО) и конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ). Конечный систолический объем (КСО) и конечный систолический размер (КСР) находились на верхней границе нормы, фракция выброса (ФВ) ЛЖ не была ниже критического

уровня и составила в среднем 53,5 \pm 4,2% и 54,3 \pm 3,8%, соответственно. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составила в среднем 1,24 \pm 0,11 см и 1,21 \pm 0,09 см. Толщина задней стенки ЛЖ была 1,24 \pm 0,1 см и 1,2 \pm 0,1 см. Отмечалось повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). По средним данным было отмечено увеличение ИММЛЖ до 137,8 \pm 6,7 г/м² и 136,1 \pm 5,8 г/м² (соответственно в 1 и 2-й группах).

При анализе полученных результатов в обеих группах получена сопоставимая положительная динамика в размере левого предсердия, КДР, КСР, ИКДО, ИКСО на фоне незначительного прироста ФВ ЛЖ, причем по этим показателям межгрупповые различия оказались недостоверными ($p > 0,05$). В то же время динамика ИММЛЖ, ОПСС и показателя Е/А, как показателя диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, была достоверно более выраженной в первой группе наблюдения ($p < 0,01$).

Кроме того, исследование корреляционных взаимосвязей показало наличие умеренных прямых корреляций величины ИММЛЖ и уровнем ЭТ-1 ($r = 0,58$; $p < 0,01$).

Благоприятные сосудистые эффекты зофеноприла главным образом связаны с его влиянием на то-

Таблица 4. Изменения показателей функции эндотелия (M±sd) у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне терапии

Показатели	Первая группа (n=22)			Вторая группа (n=24)			p ₁₋₂
	исходно	через 6 мес	Δ%	исходно	через 6 мес	Δ%	
ЭТ-1 мг/мл	8,3±0,4	4,4±0,3**	-47	8,7±0,3	6,4±0,5**	-26,5	<0,001
МДА, ммоль/л	19,21±4,23	7,75±3,21**	-59	18,92±3,97	12,4±3,28**	-34,4	<0,01
СОД, ЕД/г гемоглобина	824,34±52,12	1134,7±91,4**	+26,4	859,18±45,73	982,4±49,21**	+14,3	<0,05
ОАС ммоль/л	1,218±0,32	1,428±0,293*	+14,7	1,126±0,28	1,246±0,32*	+10,6	<0,05
ИОУ	43,36±4,2	146,31±15,3**	+213,4	45,47±3,6	64,21±15,3**	+28,8	<0,001

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 относительно исходных значений.

Таблица 5. Изменения коагулологических и реологических показателей у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне различных схем комплексной терапии

Показатели	Первая группа			Вторая группа			p ₁₋₂
	исходно	через 6 мес	Δ%	исходно	через 6 мес	Δ%	
Спонтанная агрегация, %	34,8±3,4	18,0±3,6**	-48,4	28,4±1,3	19,1±2,2*	-32,6	<0,05
Агрегация, индуцированная АДФ (2 мкМ), %	94,8±2,5	51,7±4,5**	-45,5	92,8±2,3	72,8±4,1*	-21,6	<0,05
Вязкость крови при 200 об/с	5,8±0,3	4,5±0,2**	-22,8	5,7±0,4	5,1±0,3*	-11,2	<0,05
Вязкость крови при 100 об/с	6,3±0,2	4,9±0,2**	-22,6	6,5±0,3	5,7±0,3*	-12,4	<0,05
Вязкость крови при 20 об/с	9,2±0,5	6,8±0,4**	-26,2	9,4±0,4	7,4±0,4	-21,1	<0,05
Индекс агрегации эритроцитов	1,55±0,06	1,33±0,4*	-14,4	1,58±0,04	1,40±0,05*	-11,5	>0,05
Индекс деформируемости эритроцитов	1,06±0,03	1,12±0,04	+5,8	1,08±0,02	1,13±0,03	+4,7	>0,05

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 относительно исходных значений.

нус сосудов. Препарат обеспечивает стабильность внутрисосудистого давления за счет снижения гидравлического сопротивления и увеличения сосудистой растяжимости, оказывает выраженное противоишемическое действие [8].

Динамика функционального состояния эндотелия у больных ИБС и АГ при применении зифеноприла и эналаприла

Исходно в обеих группах наблюдения отмечались неблагоприятные сдвиги оксидантно-антиоксидантного баланса. Концентрации ЭТ-1 и МДА были повышены, в то время как СОД и ОАС оказались значительно ниже нормальных показателей, что, естественно, обусловило низкий ИОУ в обеих группах к началу терапии. Достоверных различий в исходном состоянии уровня эндотелина-1 и показателей оксидантно/антиоксидантной систем в обеих группах наблюдения получено не было ($p>0,05$)

Изменения показателей функции эндотелия на фоне проводимой терапии (M±sd) представлены в табл. 4.

Анализ полученных результатов показал, что в обеих группах наблюдения на фоне проводимой терапии произошли положительные сдвиги в состоянии функции эндотелия, что выражалось в снижении уровней ЭТ-1, МДА, повышении концентрации СОД, ОАС и ИОУ. По всем показателям эти изменения были более выражены в первой группе, причем межгрупповые различия носили достоверный характер (все $p_{1-2}<0,05$).

Кроме того, в ходе исследования выявлена тесная положительная корреляционная связь между уровнями ЭТ-1 и МДА ($r=0,71$, $p<0,01$) и обратная связь между уровнем ЭТ-1 и показателем ОАС ($r=-0,69$, $p<0,05$). Также установлено, что показатель ОАС имеет обратную корреляционную связь с частотой и продолжительностью эпизодов ишемии ($r=-0,78$ и $r=-0,61$, $p<0,001$). Обнаружены умеренные корреляционные связи ИОУ с уровнями ЛПНП и деформируемости эритроцитов ($r=-0,40$, $p<0,05$; $r=0,24$, $p<0,05$ соответственно). Указанные корреляции отражают тесную взаимосвязь состояния функции эндотелия и наличия

гипертрофии ЛЖ с развитием эпизодов ишемии миокарда, появление которых значительно ухудшает прогноз.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что включение зифеноприла в терапию больных стабильной ИБС в сочетании с АГ приводило к более выраженной нормализации между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственно влияя на эндотелиальную функцию с уменьшением концентрации ЭТ-1. Все эти эффекты приводят к улучшению функционального состояния сосудов и препятствуют метаболическому ремоделированию не только сосудов, но и миокарда в целом [9].

Динамика агрегации тромбоцитов и реологических свойств крови у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2 степени

У пациентов обеих групп изначально отмечалось повышение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Изменения коагулологических и реологических показателей в обеих группах наблюдения на фоне проводимой терапии (M±sd) представлены в табл. 5.

У всех исследуемых больных изначально отмечалось умеренное повышение вязкости крови как на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующее состояние в артериях крупного и среднего калибра, так и на скорости 20 об/с, характеризующей состояние микроциркуляции. Показатели агрегации эритроцитов также были повышены, вместе с тем, индекс деформируемости эритроцитов был ниже нормы.

Через 6 мес комплексной терапии в обеих группах наблюдения произошло достоверное улучшение коагулологических и реологических свойств крови. Так, спонтанная агрегация достоверно уменьшилась на 48,4% в первой группе и на 32,6% – во второй. Агрегация, индуцированная АДФ, уменьшилась на 45,5 и 21,6%, соответственно. Как видно, антиагрегационный эффект был более выражен в группе зифеноприла, причем межгрупповые различия оказались достоверными ($p<0,05$).

Таблица 6. Изменения липидного спектра ($M \pm sd$) у больных стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени в процессе лечения

Показатели	Первая группа			Вторая группа			p_{1-2}
	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	
ОХС (мг), %	254,6±12,7	230,2±7,2	-9,6	256,4±12,8	240,0±9,8	-6,4	<0,05
ТГ (мг), %	221,1±14,3	205,2±12,5	-7,2	224,2±13,1	214,6±11,7	-4,3	<0,05
ЛПНП (мг), %	174,3±15,4	154,4±14,7	-11,4	176,2±13,5	161,4±12,1	-8,4	<0,05
ЛПОНП (мг), %	46,2±3,2	44,7±2,9	-3,3	44,6±2,3	43,4±1,9	-2,7	<0,05
ЛПВП (мг), %	38,1±3,3	42,1±3,1*	10,6	39,2±3,8	41,8±4,1	6,7	>0,05
ИА	5,1±0,6	4,0±0,5*	-22,3	4,9±0,5	4,1±0,46*	-16,4	>0,05

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ относительно исходных значений.

При изучении реологических свойств крови через 6 мес лечения, также произошли положительные сдвиги в обеих группах.

Так, в первой группе наблюдения вязкость крови при скоростях сдвига 200, 100 и 20 об/с уменьшилась на 22,8, 22,6 и 26,2%, соответственно, во второй группе – на 11,2, 12,4 и 21,1%, однако у значительной части больных эти показатели не достигли нормальных значений. Межгрупповые различия носили достоверный характер ($p < 0,05$).

Индекс агрегации эритроцитов через 6 мес достоверно уменьшился на 14,4% в первой группе и на 11,5% – во второй, а индекс деформируемости эритроцитов увеличился на 5,8 и 4,7%, соответственно, однако межгрупповые различия по этим показателям не достигли достоверных значений ($p > 0,05$).

Изменение реологических свойств крови в обеих группах наблюдения можно связать как с улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики и увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегационной активности эритроцитов, а у больных, принимавших зофеноприл (1-я группа) – и с улучшением эндотелиальной функции и антиатерогенным действием препарата с замедлением экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, что приводит к замедлению развития атеросклероза. Кроме того, улучшение вязкостно-эластических свойств мембран эритроцитов приводит к увеличению их деформируемости и способствуют улучшению кровообращения в микроциркуляторном русле [11].

Известно, что сульфгидрильные группы, входящие в состав зофеноприла, освобождаясь в печени, связываются в крови с NO, за счет этого увеличивается период полужизни оксида азота и пролонгируются его эффекты: вазодилатирующий, антиатеросклеротический, антиоксидантный, антипролиферативный и антиагрегационный. Кроме того, благодаря наличию SH-групп, снижаются уровни вазоконстриктивных факторов, в первую очередь – уровень эндотелина-1 и так называемых молекул адгезии. В конечном итоге происходит стимуляция выработки NO и уменьшается эндотелиальная дисфункция [12].

Изменения липидного спектра на фоне различных схем комплексной терапии стенокардии II–III ФК и АГ 1–2-й степени

По данным литературы, ингибиторы АПФ не оказывают нежелательного действия на уровень липидов плазмы. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что ингибиторы АПФ непосредственно не влияют на уровень липидов и липопротеидов в крови, однако могут воздействовать на факторы атерогенеза опосредованно, через улучшение функции эндотелия [13]. Поэтому нам особенно интересно было оценить изменения липидного спектра крови на фоне проводимой комбиниро-

ванной терапии с включением SH-содержащего ИАПФ зофеноприла.

Исходно отмечались нарушения липидных показателей крови у 44 больных ИБС в сочетании с АГ в виде повышения уровней общего холестерина до 254,6±12,7 и 256,4±12,8 мг%, триглицеридов до 221,1±14,3 и 224,2±13,1 мг%, липопротеидов низкой плотности до 174,3±15,4 и 176,2±13,5 мг% и очень низкой плотности до 46,2±3,2 и 44,6±2,3 мг%, а также индекса атерогенности до 5,1±0,6 и 4,9±0,5, пониженного уровня липопротеидов высокой плотности до 38,1±3,3 и 39,2±3,8 мг%.

Изменения липидного спектра в обеих группах наблюдения на фоне проводимой терапии ($M \pm sd$) представлены в табл. 6.

На фоне проведенной терапии в обеих группах отмечались положительные сдвиги: уровень общего холестерина уменьшился до 230,2±7,2 и 240,0±9,8, триглицеридов – до 205,2±12,5 и 214,6±11,7, ЛПНП – до 154,4±14,7 и 161,4±12,1 и ЛПОНП до 44,7±2,9 и 43,4±1,9 в первой и второй группах, соответственно. Уровень ЛПВП повысился до 42,1±3,1 и 41,8±4,1.

Следует отметить, что в первой группе повышение антиатерогенной фракции ЛПВП носило достоверный характер, что в целом привело к достоверному снижению ИА ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 6, групповые различия в динамике ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП носили достоверный характер ($p < 0,05$).

В обеих группах наблюдения отмечались положительные сдвиги по всем оцениваемым показателям липидного спектра, в большей степени выраженные в группе больных, получавших в составе комплексной терапии зофеноприл. Однако нормальные значения были достигнуты только по показателю ЛПОНП. Каких-либо негативных изменений ни в одной из групп наблюдения выявлено не было.

Немаловажно отметить выявленную при корреляционном анализе среднюю связь между ХС ЛПНП и уровнем МДА ($r = 0,58$, $p < 0,01$), обратную высокую связь ОХС и ХС ЛПНП с СОД ($r = -0,77$, $p < 0,01$), что указывает на тесные взаимоотношения липидного обмена и состояния оксидантно/антиоксидантной системы.

Заключение

В результате проведенного исследования доказано преимущество включения зофеноприла по сравнению с эналаприлом в составе комплексной терапии стабильной стенокардии II–III ФК в сочетании с АГ 1–2-й степени, включающей изосорбида мононитрат, β -адреноблокатор, ацетилсалициловую кислоту, статины. Зофеноприл приводит к улучшению клинического состояния, качества жизни, уменьшению количества и длительности эпизодов ишемии, потребности в нитратах, повышает толерантность к физической нагрузке, антиоксидантный статус, нормализует функцию эндотелия, тромбоцитарное звено ге-

мостаза, реологические свойства крови и липидный спектр.

Литература

1. Статистический справочник. Росстат, М.: 2014. / Statisticheskij spravochnik. Rosstat, M.: 2014. [in Russian]
2. Диагностика и лечение хронической ИБС. Клинические рекомендации (29 окт. 2013 г.). Кардиологический вестник. 2015; 3: 3–33. / Diagnostika i lechenie hronicheskoy IBS. Klinicheskie rekomendacii (29 okt. 2013 g.). Kardiologicheskij vestnik. 2015; 3: 3–33. [in Russian]
3. Nichols M., Tounsent N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur. Heart J. 2013; 34: 3028–34.
4. Кириченко А.А., Миронова Е.В. Гришин Г.П., Иванов С.В. Тактика лечения стабильной стенокардии. ПМЖ. 2015; 5: 251–255. / Kirichenko A.A., Mironova E.V. Grishin G.P., Ivanov S.V. Taktika lechenija stabil'noj stenokardii. RMZh. 2015; 5: 251–255. [in Russian]
5. Карпов Ю.А. Стабильная стенокардия: оптимальная медикаментозная терапия. Справочник поликлинического врача. 2014; 11: 60–64. / Karpov Ju.A. Stabil'naja stenokardija: optimal'naja medikamentoznaja terapija. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2014; 11: 60–64. [in Russian]
6. Рекомендации по лечению стабильной ИБС. ESC 2013. Рос. кардиол. журнал. 2014; 7. / Rekomendacii po lecheniju stabil'noj IBS. ESC 2013. Ros. kardiolog. zhurnal. 2014; 7. [in Russian]
7. Марцевич С.Ю. Лечение и профилактика ишемической болезни сердца. ПМЖ. 2015; 5: 256–259. / Marcevic S.Ju. Lechenie i profilaktika ishemicheskoy bolezni serdca. RMZh. 2015; 5: 256–259. [in Russian]
8. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Ошорова С.Д. Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом – возможности зофеноприла. Российский кардиологический журнал. 2011; 4 (90): 63–68. / Morozova T.E., Andrushishina T.B., Oshorova S.D. Optimizacija farmakoterapii arterial'noj gipertenzii u bol'nyh metabolicheskim sindromom – vozmozhnosti zofenopriila. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2011; 4 (90): 63–68. [in Russian]
9. Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L.I. et al. Long-term Treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J. 2008; 156 (6): 1154.e 1–8.
10. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Леоненко Н.В. Современные возможности оптимизации лечения больных ИБС и АГ при применении зофеноприла. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11: 4: 85–92. / Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V., Leonenko N.V. Sovremennye vozmozhnosti optimizacii lechenija bol'nyh IBS i AG pri primenenii zofenopriila. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2012; 11: 4: 85–92. [in Russian]
11. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Леоненко Н.В., Чуркина Н.В. Оптимизация лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии при применении зофеноприла. Системные гипертензии. 2012; 9: 1: 24–28. / Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V., Leonenko N.V., Churkina N.V. Optimizacija lechenija ishemicheskoy bolezni serdca i arterial'noj gipertonii pri primenenii zofenopriila. Sistemnye gipertenzii. 2012; 9: 1: 24–28. [in Russian]
12. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ. Cons. Med. 2007; 5: 24–26.
13. Sun Y.P., Zhu B.Q., Browne A.E. et al. Comparative effects of ACE inhibitions and an angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function. 2001; 6: 175–181.

Сведения об авторах

Евдокимова Анна Григорьевна – д.м.н., заслуженный врач РФ, проф. кафедры госпитальной терапии N2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», Москва

Сметанин Андрей Викторович – заочный аспирант кафедры госпитальной терапии N2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; врач-кардиолог ГБУЗ «ГП 115ДЗМ»-ГП 79.

Евдокимов Владимир Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии N2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», Москва

Коваленко Елена Викторовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии N2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», Москва

Теплов Константин Иналович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии N2леч.фак-та ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», Москва

Родионов Борис Александрович – к.м.н., зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ ДЗМ-ГКБ №52, Москва