СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АПФ РАМИПРИЛА И ЭНАЛАПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров, Е.В. Маличенко, Е.Э.Казанцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Сравнительная эффективность ингибиторов АПФ рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров, Е.В. Маличенко, Е.Э.Казанцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Цель. Сравнить клинико-гемодинамическую эффективность рамиприла и эналаприла у женщин, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены 60 женщин с ХСН неклапанной этиологии. Пациентки рандомизированы в группы приема рамиприла и эналаприла в дополнение к стандартной терапии. Исходно и через 6 мес у пациенток определяли тяжесть ХСН, морфофункциональные изменения сердца, качество жизни, толерантность к физической нагрузке, содержание биомаркеров: мозгового натрийуретического пептида (МНП) и фактора Виллебранда.

Результаты. Средняя суточная доза рамиприла составила 11,4 мг, эналаприла – 34,2 мг. При приеме рамиприла достоверно реже наблюдался сухой кашель, явившийся причиной досрочного выбывания пациенток, принимавших эналаприл. При приеме рамиприла по сравнению с эналаприлом отмечалась тенденция к большему увеличению толерантности к нагрузке (p=0,062). На фоне терапии рамиприлом, в отличие от терапии эналаприлом, происходило достоверное уменьшение (p=0,049) частоты диастолической дисфункции по данным эхокардиографии. Отмечено более высокое улучшение качества жизни в группе рамиприла по сравнению с группой эналаприла (p=0,04). Снижение уровней МНП и фактора Виллебранда в группе рамиприла было более выраженным по сравнению с группой эналаприла (p=0,05 и p<0,05, соответственно).

Заключение. Рамиприл в комплексной терапии ХСН у женщин обладает клиническими преимуществами по сравнению с эналаприлом и характеризуется лучшей переносимостью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гендерные различия, ингибиторы АПФ.

РФК 2008;3:19–25

Comparative efficacy of ACE inhibitors (ramipril vs enalapril) in treatment of chronic heart failure in women

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhirov, E.V. Malichenko, E.E. Kazantseva

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Aim. To compare clinical and haemodynamic efficacy of ramipril vs enalapril in women with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 60 women with non valvular CHF were included in the study. Patients were randomized in groups of ramipril or enalapril taken in addition to standard therapy. CHF severity, heart morphofunctional parameters, life quality, exercise tolerance, biomarkers (brain natriuretic peptide, von Willebrand factor) was estimated in patients initially and after 6 months of therapy.

Results. Ramipril average daily dose was 11,4 mg, enalapril average daily dose - 34,2 mg. Dry cough was observed more rarely in patients treated with ramipril than in patients treated with enalapril. There was a trend to higher increase of exercise tolerance due to ramipril therapy in comparison with enalapril one (p=0,062). Ramipril, but not enalapril, reduced a number of patients with diastolic dysfunction (p=0,049). Life quality improvement was higher in ramipril treated patients in comparison with those treated with enalapril (p=0,04). Brain natriuretic peptide and von Willebrand factor levels decreased more significantly in ramipril therapy than in enalapril one (p=0,05 and p<0,05, respectively).

Conclusion. Ramipril therapy of CHF in women has higher clinical efficacy and better tolerability in comparison with enalapril therapy.

Key words: chronic heart failure, gender differences, ACE inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:19–25

В 2003 г. были впервые опубликованы сведения о снижении сердечно-сосудистой заболеваемости у мужчин в США в течение последних 20 лет при устойчивом ее повышении среди женщин. Абсолютное число женщин, умирающих каждый год от ишемической болезни сердца (ИБС), продолжает возрастать. Пол является одним из предикторов и модуляторов клинических исходов при кардиоваскулярной патологии [1]. С конца XX века количество смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в Европе превысило таковое у мужчин [1].

Эти удручающие данные характерны для всего спектра сердечно-сосудистой патологии, в том числе и для хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии, ХСН остается синдромом, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. Прогноз больных с данной патологией сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями.

Гендерные различия при ХСН связаны с этиологией, патогенезом и даже ответом на фармакотерапию различными классами лекарственных средств.

Цель работы – сравнительное изучение клинико-гемодинамической эффективности рамиприла и эналаприла у женщин, страдающих ХСН.

Материал и методы

В исследование включены 60 женщин, страдающих ХСН неклапанной этиологии, находящихся в постменопаузе.

Критериями включения в исследование являлись возраст до 75 лет; наличие ХСН II-III ФК по NYHA; менопауза как минимум 1 год; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие гемодинамически и клинически значимого клапанного порока сердца; наличие иной клинически значимой патологии, способной повлиять на результаты исследования; наличие противопоказаний к приему ингибиторов АПФ.

Пациентки методом простой рандомизации разделялись на две группы. Первая, помимо стандартной терапии ХСН (β-адреноблокаторы, диуретики, при необходимости – аспирин), получала рамиприл (Хартил, Фармацевтический завод Эгис, Венгрия). Вторая, помимо стандартной терапии, получала эналаприл (Эналаприл, Хемофарм AD, Сербия или Энан-ЛМ, Ромфарм, Румыния). Терапия продолжалась в течение 6 мес. Начальная доза рамиприла составила 2,5 мг, эналаприла 5 мг в сутки. Титрование дозы препаратов происходило каждые 2 нед по стандартной схеме. Средняя доза рамиприла составила 11,4 мг, эналаприла – 34,2 мг. Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Рамиприл (n=30)	Эналаприл (n=30)
Возраст, годы	61,5±1,3	59,9±1,4
ИМТ, кг/м^2	31,5±2,2	30,7±3,4
Курение, %	16,7	20
ИБС, %	10	13,3
Артериальная гипертония, %	93,3	93,3
Сахарный диабет, %	40	33,3
Фибрилляция предсердий, %	6,7	10
Функциональный класс ХСН, %		
- II	70	66,7
- III	30	33,3

В план обследования входили сбор анамнеза и демографических характеристик, физикальное исследование, измерение АД, ЧСС, определение функционального класса ХСН.

Функциональный класс ХСН определяли по классификации NYHA и Рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности (2006 г).

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводили на аппарате ALOKA- 4000.

Определяли конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу.

Оценка систолической функции ЛЖ (ФВ) производилась по методу дисков (модифицированный метод Simpson). Если визуализация была затруднительна, то использовалась оценка сократительной способности ЛЖ по данным Эхо-КГ в М-режиме. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ определяли как минимум по одному из скорректированных по возрасту параметров митрального кровотока (отношение E/A, время изоволюмического расслабления – IVRT).

Качество жизни оценивали с помощью стандартизированной анкеты, имеющей структуру целочисленной мультиноминальной шкалы «Опросник Миннесотского Университета для больных сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Выбор этого опросника обусловлен его высокой специфичностью для больных с недостаточностью кровообращения, а также высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью 6-минутного теста ходьбы, проводимого по стандартной методике.

Исходно и по окончании лечения определяли содержание в плазме мозгового натрийуретического пептида (МНП) [набор фирмы «BIOMEDICA» (Австрия)]. Забор крови для определения МНП проводился с помощью системы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Для предотвращения протеолиза центрифугирование крови с целью получения плазмы проводилось сразу или после транспортировки на льду при 3000 об. в течение 15 мин при +5°С, к полученной плазме добавлялся препарат Гордокс, из расчета 50 мкл/мл.

У 10 пациенток каждой группы исходно и по окончании лечения определяли концентрацию в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) «сэндвич»-вариантом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью по исследуемым параметрам.

Уровень фактора фон Виллебранда (фВ) определяли с помощью количественного иммуноферментного метода на анализаторе «Vidas» («Bivax», Франция). Взятие крови происходит венопункцией в 0,11 моль/л тринатрий цитрат с соблюдением соотношений объемов антикоагулянта и крови (без использования шприца). Кровь центрифугируется для получения плазмы без тромбоцитов, затем переносится в пластиковую пробирку. Реактив для определения фВ представляет собой носитель твердой фазы, покрытый моноклональными иммуноглобулинами против фВ. Принцип исследования сочетает двухшаговый иммуноферментный

Таблица 2. Частота нежелательных явлений (% от общего количества пациентов в группе)

Нежелательное явление	Рамиприл (%)	Эналаприл (%)
Сухой кашель	6,7	36,6*
Головная боль	10	10
Тошнота	6,7	3,3
Покраснение лица	-	3,3
Головокружение	3,3	-

*-p<0,01; учитывалась возможность развития одного и того же побочного эффекта у одного пациента несколько раз в течение исследования

анализ с конечным флюоресцентным энзимосвязанным анализом. Результат автоматически рассчитывается прибором относительно калибровочной кривой.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ SPSS 11.5. Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой Гаусса. Данные представлены в виде M±m. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики: критерий Майн-Уитни, χ^2, ранговый критерий Вилкоксона. Из методов параметрической статистики применялся критерий t-Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении. Различия считались достоверными при p⩽0,05. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена.

Результаты

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (табл. 1). Обращала на себя внимание высокая частота избыточной массы тела, довольно высокая частота курения. В качестве причин ХСН ведущее место занимала артериальная гипертония, доля ИБС была незначительной. Почти у каждой третьей пациентки выявлялся сахарный диабет. В обеих группах наиболее часто определялся II функциональный класс ХСН.

Исследование закончили все пациенты 1-й группы и 28 пациентов 2-й группы. Причинами досрочного выбывания пациентов из 2-й группы явился сухой кашель. В 1-й группе сухой кашель встречался достоверно реже. Частота побочных эффектов в группах представлена в табл. 2.

Средний функциональный класс ХСН в обеих группах исходно составлял 2,4. На фоне лечения произошло изменение данного показателя в обеих группах: до 1,5 в 1-й группе (p=0,033) и до 1,8 во 2-й группе (p=0,047).

Не выявлено каких-либо достоверных различий между группами по показателям систолического и диастолического АД, а также ЧСС (табл. 3).

Средняя дистанция 6-минутного теста ходьбы исходно составила 341±21 м в 1-й группе и 345±28 м – во 2-й. Через 6 мес в обеих группах выявлено достоверное улучшение данного показателя: 496±21 м (p<0,01) и 459±33 м (p<0,05), соответственно. В 1-й группе отмечалась тенденция к более высокой толерантности к нагрузке (p=0,062; рис. 1).

В табл. 4 представлены результаты Эхо-КГ. Очевидно, что в изучаемой выборке подавляющее количество пациенток имело диастолическую дисфункцию левого желудочка. Показатели систолической функции были нормальными практически у всех больных. Терапия ХСН во всех группах привела к некоторому уменьшению толщины стенок и размеров левого желудочка. В 1-й группе отмечено достоверное уменьшение (p=0,049) признаков диастолической дисфункции (рис. 2). Кроме того, в конце исследования наблюдали тенденцию к различию по частоте диастолической дисфункции между группами (p=0,062).

Исходный балл качества жизни составил в 1-й группе 51,0±2,9, во 2-й– 50,6±3,0. После 6 мес терапии абсолютные значения уменьшились до 40,7±1,4 и 46,7±1,2 баллов, соответственно (p=0,04). Большее улучшение качества жизни в 1-й группе связано с изменением толерантности к физической нагрузке и лучшей переносимостью рамиприла по сравнению с эналаприлом (рис. 3).

Уровень МНП у практически здоровых людей составляет 106,4±25,3 фпмоль/мл. Исходное содержание МНП в 1-й группе было 268,2±24,6 фпмоль/л, во 2-й – 277,4±19,4 фпмоль/л. Терапия в течение 6 мес приводила к достоверному уменьшению данного показателя в обеих группах (209,1±10,8 и 235,6±12,2 фпмоль/л, соответственно, p<0,01 для обеих групп). При этом в 1-й группе наблюдалось более выраженное снижение данного показателя (p=0,05).

В табл. 5 представлены значения изучаемых маркеров воспаления. В изучаемой выборке концентрация воспалительных цитокинов не превышала нормальных значений. На фоне лечения наблюдали недостоверное снижение изучаемых параметров в обеих группах, при этом какие-либо межгрупповые различия отсутствовали.

Исходно содержание ϕВ в 1-й группе составляло 81,0±5,1%, во 2-й – 78,6±2,5%. На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение данного показателя в группе рамиприла – до 66,2±2,0% (p=0,038). Содержание ϕВ во 2-й группе не изменилось и составило 74,3±1,2% (p<0,05 при сравнении с группой рамиприла).

Повышение содержания ϕВ является признаком наличия эндотелиальной дисфункции при диастоли-

ческой ХСН. На фоне терапии эналаприлом наблюдалась лишь тенденция к улучшению данного показателя (p=0,059). Терапия рамиприлом в течение 6 мес достоверно уменьшала содержание фВ в крови (p=0,038). В 1-й группе концентрация фВ через 6 мес терапии была достоверно ниже, чем во 2-й группе (p<0,05). Наибольшее снижение концентрации фВ происходило у курящих женщин и пациенток с сахарным диабетом. Во 2-й группе подобные тенденции отсутствовали.

Обсуждение

Синдром сердечной недостаточности возникает при повреждении или дезадаптации репаративных процессов в миокарде, что приводит к изменениям на клеточном и молекулярном уровне. Эти изменения прямо вызывают нарушения процессов сокращения или релаксации. Конечный результат является комбинацией нейрогормональных и циркуляторных нарушений [1].

Большая пропорция жировой ткани может служить у женщин причиной повышенного объема распределения липофильных лекарственных средств и кардиотоксических веществ [2].

В опытах на животных у самцов наблюдается меньший контрактильный резерв в ответ на схожие уровни механического стресса и степень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [3]. Известно также, что у спонтанно гипертензивных крыс ГЛЖ в большей степени снижает функциональные характеристики сердца именно у самок [4].

Для женщин характерна нормальная или даже несколько повышенная фВ в ответ на аортальный стеноз или артериальную гипертонию [5,6]. При изучении взаимоотношений объем/давление в ЛЖ у пациентов, направленных на катетеризацию сердца, показано, что у женщин КДО достоверно ниже, чем у мужчин [7].

Гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции ЛЖ. У женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается диастолическая дисфункция, а фВ ЛЖ остается неизменной.

Необходимо также учитывать и более пожилой возраст женщин с манифестированной ХСН. Как известно, с увеличением возраста растет процент пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ. Таким образом, превалирование диастолической дисфункции ЛЖ у женщин связано как с особенностью реакции женского сердца на повреждающие факторы, так и с гендерными особенностями возрастного распространения ХСН.

Крайне важно подчеркнуть, что различия в ответе кардиомиоцитов на повреждающие факторы играют определяющую роль в процессе возникновения ХСН. Это в полной мере относится к ремоделированию ЛЖ. ГЛЖ у женщин обычно развивается по концентрическому типу, тогда как для мужчин характерен эксцентрический

Таблица 3. Основные показатели гемодинамики

Показатель	Рамиприл (n=30)	Эналаприл (n=30)
Систолическое АД, мм рт.ст.		
исходно	147±32	149±37
через 6 мес	125±13	133±8
Диастолическое АД, мм рт.ст.		
исходно	87±12	86±10
через 6 мес	78±3	80±2
ЧСС, уд/мин		
исходно	84±6	88±4
через 6 мес	74±5	78±11

тип гипертрофии [8].

Гендерные различия характерны и для процессов старения сердца. У мужчин в большей степени активны некротические и апоптотические сигнальные системы [9]. Миокард женщин менее уязвим при старении. Так, у женщин в течение всей жизни общее количество кардиомиоцитов остается практически неизменным, тогда как у мужчин при старении наблюдается гибель миоцитов и реактивная гипертрофия [10].

Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических работ убедительно показывают наличие гендерных особенностей в активности системы ренин-ангиотензин [3]. Эстрогены способствуют снижению активности ренина, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и рецепторов ангиотензина II 1-го типа [11]. Менструальные циклы определяют широкие колебания содержания воды в тканях; повышение уровня эстрадиола ведет к задержке не только воды, но и соли, а гломерулярная фильтрация, как и клиренс креатинина, у женщин ниже, чем у мужчин [12]. Однако большинство случаев сердечной недо-

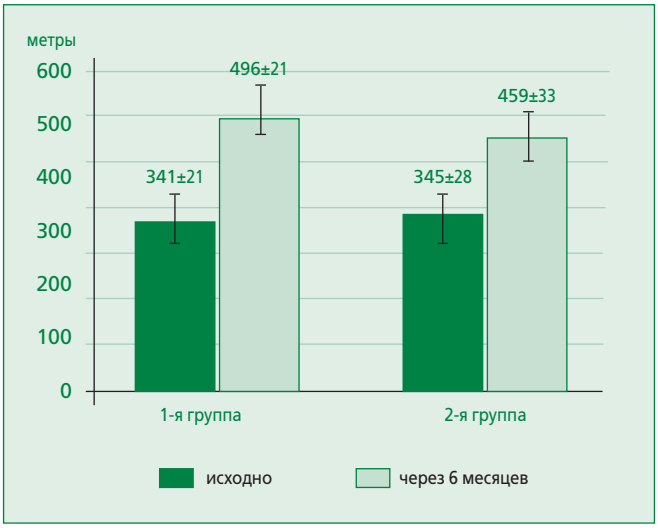

Рисунок 1. Динамика толерантности к физической нагрузке (6-минутный тест ходьбы)

Таблица 4. Динамика эхокардиографических показателей

Показатель	Рамиприл (%)	Эналаприл (%)
ФВЛЖ, %		
исходно	49,7±3,5	49,0±4,1
через 6 мес	52,9±4,2	51,7±3,6
ЗСЛЖ, см		
исходно	1,2±0,3	1,3±0,3
через 6 мес	1,1±0,2	1,1±0,2
МЖП, см		
исходно	1,3±0,1	1,3±0,1
через 6 мес	1,2±0,1	1,2±0,1
КСР, см		
исходно	3,6±0,2	3,6±0,2
через 6 мес	3,3±0,3	3,2±0,4
КДР, см		
исходно	4,9±0,3	4,8±0,2
через 6 мес	4,6±0,5	4,6±0,4
Нарушение соотношения Е/А, %		
исходно	86,7	90
через 6 мес	70*	76,7

Примечание: *-p=0,049 по сравнению с исходным 78±11

статочности развивается у женщин уже в периоде менопаузы, что уменьшает протективное влияние эстрогенов на сердце и сосуды.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – обязательный элемент лечения ХСН, независимо от ее этиологии, возраста и пола пациентов. Тем не менее, эффективность ИАПФ у женщин значимо ниже, чем у мужчин. Особенно это касается влияния ИАПФ на клинические исходы ХСН (табл. 6).

При сердечной недостаточности, развившейся после инфаркта миокарда, достоверное снижение смертности наблюдалось только при применении рамиприла

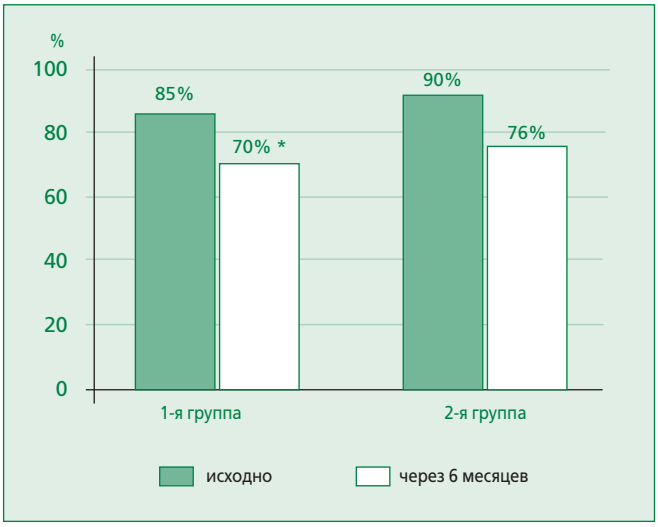

Рисунок 2. Частота выявления диастолической дисфункции (Эхо-КГ)

*-p=0,049 по сравнению с исходным

у женщин (на 32%) [14]. При этом ИАПФ независимо от пола эффективны в одинаковой степени как средства вторичной профилактики, а также у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистой смертности.

Эти результаты, во-первых, могут быть обусловлены особенностями функционирования АПФ в женском организме. Во-вторых, они могут быть связаны с особенностями формирования выборки (небольшой долей женщин). Кроме того, сердечная недостаточность у женщин имеет несколько иную картину. Сюда относятся высокая частота диастолической дисфункции, меньшее количество пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Возможно, что все эти факторы в комплексе модулируют такие гендерные различия в действии препаратов данной группы.

Различия в действии ИАПФ связаны с особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики. Мы предположили, что рамиприл, обладающий значительным эндотелий-протективным эффектом, будет более эффективным, чем «классический» ИАПФ эналаприл.

Несомненные различия выявлены в переносимости препаратов. На фоне применения рамиприла достоверно реже развивался такой побочный эффект, как сухой кашель. Это позволило всем пациентам, принимавшим рамиприл, закончить исследование. Данный факт наряду с более выраженным изменением толерантности к физической нагрузке привел к тому, что качество жизни пациенток на фоне терапии рамиприлом было достоверно выше, чем при использовании эналаприла.

Использование в схеме терапии ХСН рамиприла более значимо улучшает диастолическую функцию ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют об улучшении параметров трансмитрального кровотока. Терапия эналаприлом не влияет на данный показатель.

Достоверные различия в концентрации МНП свидетельствуют в пользу более длительного и мощного нейрогормонального влияния рамиприла по сравнению с эаналаприлом на женщин, страдающих ХСН.

Наиболее интересные результаты получены нами при изучении фВ, который впервые был использован в качестве маркера дисфункции эндотелия B. Boneu и соавт. [15]. Гипотеза базировалась на наблюдении, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень фВ, и степень его повышения коррелировала с распространенностью поражения сосудов. В дальнейшем связь повышения концентрации фВ в крови со степенью повреждения эндотелия сосудов была доказана в ряде экспериментов при эндотоксинемии и механическом повреждении эндотелия [16]. При механическом нарушении целостности эндотелия сонной артерии также наблюдали повышение экспрессии фВ после баллонной ангиопластики.

ФВ синтезируется клетками эндотелия и циркулирует

Таблица 5. Динамика маркеров воспаления в изучаемой выборке

Показатель (пг/мл)	Рамиприл (n=10)	Эналаприл (n=10)
ИЛ-6		
исходно	3,2±0,5	3,0±0,6
через 6 мес	1,7±1,0	1,9±1,2
ФНОα		
исходно	8,0±4,6	8,2±2,0
через 6 мес	5,9±4,1	6,4±1,2

в плазме крови со средним периодом полураспада около 18 ч [17]. В организме человека фВ выполняет несколько функций. Во-первых, он образует нековалентный комплекс с VIII фактором свертывания в плазме. Этот комплекс необходим для стабилизации VIII фактора в кровотоке и для его участия в образовании тромба. Во-вторых, он выполняет роль своеобразного мостика между субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами на этапах адгезии, распластывания и агрегации тромбоцитов [18,19]. Особая роль фВ в гемостазе определяется его структурой, представляющей собой серию различных по размеру (от 500 тыс. до 20 млн Да) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъединиц. В них имеются домены связывания с гликопротеиновыми (GP) рецепторами тромбоцитов (Ib и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином, VIII фактором свертывания.

ФВ имеет две группы активных центров: первые – для соединения с коллагеном и гликозаминогликанами субэндотелиального матрикса, вторые – для связи со специфическими тромбоцитарными рецепторами. Согласно современным представлениям, фВ взаимодействует, в первую очередь, с коллагеном и микрофибриллами субэндотелия, в результате чего происходят конформационные изменения, необходимые для последующего присоединения к GP Ib тромбоцитов. Таким образом, фВ становится своеобразным мостиком между тромбоцитом и оголенным субэндотелиальным слоем. Такое его соединение с тромбоцитарными рецепторами приводит к дальнейшей активации тромбоцитарных комплексов IIb/IIIa. При этом последние приобретают способность присоединять как фибриноген, так и фВ. Современными исследованиями установлено, что в атеросклеротически измененных артериях наибольшую роль в агрегационных процессах тромбоцитов играет связь фВ с гликопротеинами GP IIb/IIIa [19,20]. В связи с этим увеличение содержания фВ в плазме наряду с повышением концентрации фибриногена можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции.

Синтез фВ осуществляется с некоторым «избытком»; не принимающие участия в физиологических функциях молекулы фВ накапливаются во внутриклеточных органеллах клеток эндотелия – тельцах Weibel–Palade. В них фВ подвергается посттрансляционной модификации, мультимеризации, а при необходимости может быть быстро мобилизован [21,22].

Таблица 6. Снижение относительного риска (ОР) сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в клинических исследованиях ХСН с применением ИАПФ [13]

Исследование	ОР (95% ДИ) мужчины	ОР (95% ДИ) женщины
CONSENSUS	0,61 (0,44-0,85)	1,14 (0,68-1,90)
SAVE	0,80 (0,68-0,95)	0,99 (0,67-1,47)
SMILE	0,61 (0,39-0,96)	0,74 (0,47-1,18)
SOLVD-Prevention	0,90 (0,77-1,05)	1,15 (0,74-1,78)
SOLVD-Treatment	0,89 (0,80-0,99)	0,86 (0,67-1,09)
TRACE	0,79 (0,68-0,91)	0,90 (0,74-1,11)
Общие данные	0,82 (0,74-0,90)	0,92 (0,81-1,04)

Около 15% циркулирующего в крови фВ содержится в тромбоцитах, куда он пассивно попадает на этапе «отшнуровывания» тромбоцитов от мегакариоцитов, в которых происходит синтез фВ. Тромбоцитарный фВ не обменивается с плазменным фактором *in vitro* и *in vivo* и не оказывает существенного влияния на концентрацию фВ в плазме. Доказательством этого были результаты эксперимента по пересадке костного мозга свиньям с дефицитом фВ [23]. Донорский костный мозг вырабатывал тромбоциты, содержащие нормальное количество фВ, но в плазме уровень фВ не изменился. Кроме того, такой маркер активации тромбоцитов, как α-тромбоглобулин, не коррелирует с уровнем фВ [24]. Применение ацетилсалициловой кислоты в целях сниже-

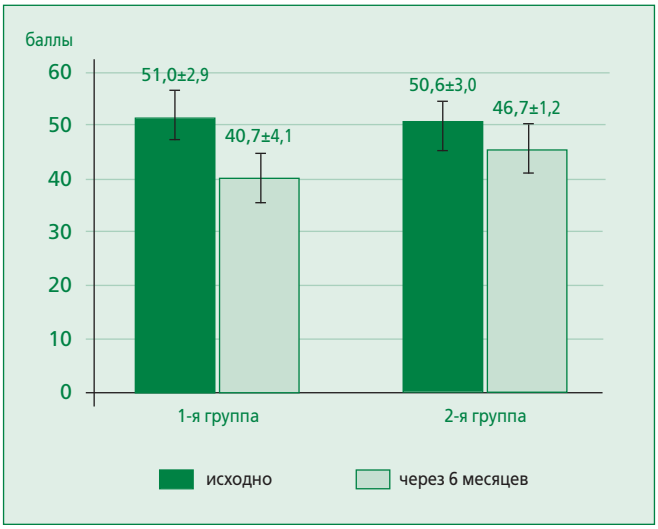

Рисунок 3. Динамика качества жизни на фоне лечения (Миннесотский опросник качества жизни)
*-p=0,04 по сравнению с эналаприлом

ния функциональной активности тромбоцитов значительно снижет уровень α-тромбоглобулина, не влияя на содержание фВ [25]. Это является еще одним доказательством эндотелиального происхождения фВ.

Таким образом, данные, представленные в литературе, свидетельствуют о том, что уровень фВ в крови является маркером дисфункции эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Содержание фВ в нашей работе было наиболее высоким у курящих пациенток и женщин с сахарным диабетом, т.е. при состояниях, сопровождающихся активацией эндотелия и формированием эндотелиальной дисфункции. Терапия рамиприлом, в отличие от эналаприла, способствовала достоверному снижению фВ, что является признаком уменьшения дисфункции эндотелия. У пациенток из группы высокого риска наблюдали наиболее выраженное уменьшение данного показателя. По сравнению с применением эналаприла терапия рамиприлом позволяла добиться достоверно лучшего изменения показателей диастолической функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, качества жизни.

Заключение

Использование рамиприла в схеме лечения женщин, страдающих ХСН, позволяет уменьшить степень диастолической дисфункции ЛЖ. Это проявляется улучшением переносимости физической нагрузки, снижением функционального класса ХСН, улучшением качества жизни и снижением степени эндотелиальной дисфункции. Применение рамиприла сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов, что повышает приверженность к лечению и его эффективность.

Литература

1. Oakley C. Peripartum cardiomyopathy. In: Women&Heart Disease, 2nd edition. Eds: Wenger N. and Collins P. London: Taylor&Francis; 2005.
2. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2002;41:329-42.
3. Weinberg E., Thienelt C., Katz S. et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1999;34:264-73.
4. Pfeffer J., Pfeffer M., Fletcher P. et al. Favorable effects of therapy on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1982;242:H776-H784.
5. Carroll J., Carroll E., Feldman T. et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. Circulation 1992;86:1099-107.
6. Aurigemma G., Gaasch W. Gender differences in older patients with pressure-overload hypertrophy of the left ventricle. Cardiology 1995;86:310-7.
7. Mendez L., Davidoff R., Cupples L. Et al. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. Am Heart J 1997;134:207-12.
8. Krumholz H., Larson M., Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. Am J Cardiol 1993;72:310-3.
9. Guerra S., Leri A., Wang X. Et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. Circ Res 1999;85:856-66.
10. Olivetti G., Giordano G., Corradi D. et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. J Am Coll Cardiol 1995;26:1068-79.
11. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res 2002;53:672-7.
12. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease. Eur Heart J 2005;26:1585-95.
13. Shekelle P., Rich M., Morton S. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529-38.
14. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342(8875):821-8.
15. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. Lancet 1975;30:325-33.
16. Reidy MA, Chopek M, Chao S, et al. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells. Am J Pathol 1989;134:857-864.
17. Over J., Sixma J.J. et al. Survival of 125-iodine labeled factor VIII in normals and patients with classical hemophilia. Observations on the heterogeneity of human factor VIII. J Clin Invest 1978;62:223-34.
18. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Укр ревматол журн 2000;(7):13-7.
19. Gao Z., Liu F., Yu Z. et al. Effects of von Willebrand factor concentration and platelet collision on shear-induced platelet activation. Thromb Haemost 2008;100(1):60-8.
20. Montalescot G., Philippe F., Vicaut E. and the French Investigators of the ESSENCE Trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Circulation 1998;98:294-9.
21. Ewenstein B.M., Warhol M.J., Handin R.I., Pober J.S. Composition of the von Willebrand factor storage organelle (Weibel-Palade body) isolated from cultured human umbilical vein endothelial cells. J Cell Biol 1987;104:1423-33.
22. Verweij C.L. Biosynthesis of human von Willebrand factor. Haemostasis 1988;18:224-45.
23. Bowie E.J.W., Solberg L.A., Fass D.N. et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand disease. J Clin Invest 1986;78:26-30.
24. Bellucci S., Ignatova E., Jaillet N., Boffa M.C. Platelet hyperactivation in patient with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the levels of plasma thrombomodulin? Protein S, PAI-1, tPA and vWF. Thromb Haemost 1993;70:736-42.
25. Green D., Kucuk O., Haring O., Dyer A. The factor VIII complex in atherosclerosis: effects of aspirin. J Chron Dis 1982;34:21-26.