

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

Цель. Изучить сосудодвигательную функцию эндотелия (ФЭ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и влияние на нее ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (Энам, Dr.Reddy's, Индия).

Материал и методы. Всего обследовано 87 больных. У 49 из них была ИБС: 18 пациентов были моложе 60 лет, 31 больной – старше 60 лет. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ИБС зарегистрировано у 38 больных: 18 человек были моложе 60 лет, а 20 больных – старше 60 лет. Всем больным в дополнение к стандартной базовой терапии назначали эналаприл в дозе 2,5-30 мг/сут в течение 12 нед. До начала и в конце лечения эналаприлом проводили манжеточную пробу и пробу с нитроглицерином, велоэргометрию и суточное мониторирование ЭКГ, определяли толщину комплекса интима-медиа сонной артерии, уровень эндотелина-1 в плазме крови.

Результаты. Выявлено, что ИБС характеризуется нарушениями ФЭ, максимальные нарушения выявлены при сочетании ИБС и АГ. Нарушения были также более выраженными у больных старшей возрастной группы. Эналаприл восстанавливал показатели манжеточной пробы и пробы с нитроглицерином, уменьшал число эпизодов ишемии миокарда и позволял достичь целевого артериального давления у 60,5% больных АГ.

Заключение. Применение эналаприла приводит к восстановлению сосудодвигательной ФЭ, восстановлению реакции эндотелия на нитроглицерин, улучшению клинического течения ИБС и АГ.

Ключевые слова: эндотелий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, эналаприл.

РФК 2006; 4: 30-35

Effects of enalapril on endothelium function in patients with ischemic heart disease

L.I. Katelnizkaya, L.A. Chaisheva

Rostov state medical university

Aim. To study endothelium vasomotor function (EF) in patients with ischemic heart disease (IHD) and the influence of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril (Enam, Dr.Reddy's, India) on it.

Material and methods. 87 patients were examined totally. 49 patients were suffering from IHD: 18 patients were younger than 60 years old and 31 patients were older. The combination of arterial hypertension (HT) and IHD were registered in 38 patients: 18 patients were below and 20 patients were above 60 years old. All patients additionally to basic IHD therapy took enalapril in dose 2,5-30 mg/daily during 12 weeks. Before the beginning and in the end of treatment cuff test, test with nitroglycerine, bicycle exercise test and Holter monitoring were made, the thickness of intima-media complex of carotid artery and the level of endothelin-1 in blood plasma were defined.

Results. EF disorders were shown in IHD, maximal disorders were determined in patients with combination of IHD and HT. EF disorders were also more expressive in patients of elder group. Enalapril restored of cuff tests results, nitroglycerine tests results, reduced a number of myocardial ischemia episodes and provided target blood pressure in 60, 5% patients with HT.

Conclusion. Enalapril improves endothelium vasomotor function, endothelium reaction on nitroglycerine and clinical course of IHD and HT.

Key words: endothelium, ischemic heart disease, arterial hypertension, enalapril

Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 30-35

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всем мире. В России распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ИБС постоянно возрастает, а смертность от них находится на одном из первых мест в мире, что требует применения современных и эффективных методов их лечения и профилактики [2, 13]. Увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста в популяции [4] определяет актуальность изучения патогенетических особенностей развития ИБС в разных возрастных категориях. В процессе старения происходят многочисленные изменения кардиоваскулярных функций. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о старении сосудов, ведущем к потере эластичности волокон стенки артерии с отложением коллагена, эластина, кальция [5, 16]. Старение сосудов сопровождается потерей способности сосудистого эндотелия продуцировать эндотелийзависимые

расслабляющие факторы [18].

В последнее десятилетие появилось достаточно большое количество клинических и экспериментальных работ, посвященных исследованию эндотелиальной функции при сердечно-сосудистой патологии. Доказано, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является самым ранним звеном в развитии атеросклероза. ЭД определяется уже в период, предшествующий формированию атеросклеротической бляшки, до клинических проявлений болезни. Повреждение эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке [11]. В настоящее время большое внимание уделяется оценке повреждения и активации эндотелия как фактора, способствующего формированию атеросклеротического повреждения сосуда [1, 9]. Начальным проявлением ЭД, предшествующим его ор-

ганическому повреждению, является нарушение его местной вазорегулирующей функции [7]. Одним из проявлений дисфункции эндотелия является снижение выработки одного из веществ, относящихся к вазодилаторам – эндотелийпродуцируемого релаксирующего фактора (оксида азота - NO), следствием чего является нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать увеличение кровотока [10,21,23]. Недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящие к инфаркту миокарда, не всегда происходят в зоне максимального стенозирования коронарной артерии, напротив, зачастую они случаются в местах небольших сужений – менее 50% по данным ангиографии [19,20]. Таким образом, изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний позволило сделать вывод о том, что он регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов при различных ССЗ.

Понимание многоплановой роли эндотелия уже на качественно новом уровне приводит к достаточно известной, но хорошо забытой формуле: «здоровье человека определяется здоровьем его сосудов» [14]. Считается, что медикаментозное воздействие на ранних стадиях заболевания способно отсрочить наступление или предотвратить прогрессирование этого заболевания.

Целью работы было изучение сосудодвигательной функции эндотелия, определение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в периферической крови у больных ИБС в разных возрастных категориях, а также коррекция выявленных нарушений ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) Энамом (эналаприл, компания Dr.Reddy's, Индия).

Материалы и методы

Всего обследовано 87 больных, из них у 49 человек зарегистрирована ИБС: 18 пациентов были моложе 60 лет, 31 больной – старше 60 лет. Сочетание артериальной гипертензии (АГ) с ИБС зарегистрировано у 38 больных: 18 человек были моложе 60 лет, а 20 человек – старше 60 лет.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате ATL APOGEE 800 PLUS (США), оснащенном линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Правую плечевую артерию (ПА) лоцировали в продольном сечении на 2 – 5 см выше локтевого сгиба. Измерения проводили линейным методом, предложенным D.S. Celermajer и соавт. [17]. Для получения увеличенного кровотока на верхнюю треть плеча накладывали манжету сфиг-

моманометра (выше места локализации артерии) с давлением, превышающим систолическое артериальное давление в ПА на 50 мм рт.ст. Продолжительность компрессии составляла 5 мин. Затем, резко снижая давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и, следовательно, к изменению диаметра ПА. В ходе исследования диаметр ПА и скорость кровотока оценивали в покое и сразу после выпуска воздуха из манжеты: в течение первых 15 с измеряли скорость кровотока и в течение 60 с записывали диаметр артерии. Через 15 мин после восстановления исходного диаметра ПА и скорости кровотока больной принимал сублингвально 0,5 г нитроглицерина (НГ). В дальнейшем оценка перечисленных параметров проводилась через 120 с. Реакцией на усиление кровотока вследствие реактивной гиперемии (РГ) является эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), которую рассчитывали как разницу диаметра ПА при реактивной гиперемии (РГ) и в покое, соотнесенную к диаметру в состоянии покоя и выраженную в процентах. Реакция на НГ – это проявление эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД), которую рассчитывали аналогичным способом. Нормальной реакцией ПА условно принято считать ее расширение на фоне РГ на 10% и более от исходного уровня, а на прием НГ – более чем на 19%. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией. Ангиографически измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), сканируя дистальную часть правой сонной артерии в продольном сечении. Содержание определяли ЭТ-1 ферментно-иммунометрическим методом с помощью системы «Human endothelin – 1» фирмы DRG International, Inc (США). За норму принимали уровень ЭТ-1 – $1,14 \pm 0,27$ пг/мл, соответствующий нормам для данного набора реактивов. Показатели липидного обмена оценивали калориметрическим методом с использованием автоматического анализатора «Холетек».

Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью регистратора «Meditech» (Венгрия). Оценивали количество ишемических эпизодов, их продолжительность. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили на компьютерном комплексе для нагрузочных тестов, состоящем из электрокардиографа Cardiovit CS-6\12 (Shiller AG) и велоэргометра Ergo-metrics-900. В ходе теста проводили мониторирование ЭКГ в 6 отведениях, ежеминутную регистрацию артериального давления (АД), запись ЭКГ в 12 отведениях. Начальная нагрузка оставляла 25 Вт и увеличивалась на 25 Вт каждые 3 минуты. Изучали следующие показатели: пороговую мощность, длительность работы, время до появления депрессии сегмента ST.

Все пациенты получали стандартную базовую

терапию ИБС (бета-блокаторы, аспирин, статины, нитраты), которая не изменялась после добавления иАПФ эналаприла. Энам назначали в дозе от 2,5 до 30 мг/сут, титрацию проводили на основании клинических данных и результатов измерения АД каждые 2 недели. Продолжительность приема препарата составила 12 нед. Исследования проводили до начала терапии в конце лечения.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программы Statistica 6.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения

Больные ИБС по возрастному критерию были разделены на 2 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 18 человек моложе 60 лет (6 женщин и 12 мужчин), и 2-ю подгруппу – 31 больной пожилого и старческого возраста (9 женщин и 22 мужчины). Отмечалась тенденция к более высоким показателям систолического и диастолического АД (САД и ДАД) у больных пожилого возраста, чем у молодых пациентов, однако в обеих группах эти различия были недостоверны. Уровень общего холестерина (ОХС) был выше у больных моложе 60 лет. Достоверных различий между зна-

чениями ТИМ в сравниваемых группах не выявлено. Характеристика больных ИБС представлена в табл. 1.

Не найдено различий в сравниваемых подгруппах между значениями исходного диаметра ПА и скорости кровотока (СКВ). Увеличение диаметра ПА при проведении пробы с РГ у больных ИБС моложе 60 лет составило $6,43 \pm 0,96\%$, у больных 2-й подгруппы – $9,68 \pm 1,02\%$ ($p < 0,05$). Относительное увеличение скорости кровотока (в ответ на РГ) в обеих возрастных группах больных ИБС составило $34,52 \pm 2,89\%$. Прирост диаметра ПА в ответ на прием НГ у больных старше 60 лет составил $14,11 \pm 1,22\%$. Таким образом, у пожилых больных отмечалось нарушение ЭНЗВД в отличие от молодых пациентов, имевших адекватную дилатацию ПА на НГ. Нами выявлена обратная связь между концентрацией ЭТ-1 и ЭЗВД: $r = -0,72$ ($p < 0,05$) в целом по группе. Уровень ЭТ-1 имел нормальные значения в группе пожилых пациентов и был почти в 9,5 раза меньше, чем у больных молодого возраста – $0,78 \pm 0,28$ пкмоль/л (норма) и $7,34 \pm 2,68$ пкмоль/л соответственно.

Несмотря на то, что количество ишемических эпизодов и их продолжительность были сопоставимы в обследованных группах, толерантность к физической нагрузке у пожилых была существенно снижена по

Табл. 1. Исходная характеристика больных ИБС с нормальными и повышенными значениями АД в разных возрастных категориях (М±m)

Показатель	Больные ИБС моложе 60 лет (n=36)		Больные ИБС старше 60 лет (n=51)	
	ИБС(n=18)	ИБС+ АГ(n=18)	ИБС(n=31)	ИБС+ АГ(n=20)
Возраст, годы	$45,06 \pm 1,35^{\wedge}$	$45 \pm 1,43$	$67,93 \pm 2,11^{\wedge}$	$68,4 \pm 1,13$
САД, мм рт.ст	$128,4 \pm 2,21^*$	$158,6 \pm 4,3^*$	$138,56 \pm 2,65^*$	$170 \pm 2,46^*$
ДАД, мм рт.ст	$81,25 \pm 2,21^*$	$98,5 \pm 1,43^*$	$84,65 \pm 2,31^*$	$105,9 \pm 1,53^*$
ОХС, ммоль/л	$5,75 \pm 0,14^{\wedge}$	$5,96 \pm 0,10$	$5,09 \pm 0,1^{\wedge}$	$5,64 \pm 0,18^*$
ТИМ, мм	$0,99 \pm 0,06$	$1,06 \pm 0,1$	$1,06 \pm 0,06^*$	$1,24 \pm 0,06^*$
Диаметр ПА, мм	$4,07 \pm 0,22$	$4,36 \pm 0,28$	$4,19 \pm 0,15$	$4,03 \pm 0,15$
Исходная СКВ, см/с	$35,89 \pm 2,76$	$36,18 \pm 5,29$	$34,21 \pm 2,84$	$39,75 \pm 2,32$
РГ, %	$6,43 \pm 0,96^{\wedge}$	$4,67 \pm 1,66$	$9,68 \pm 1,02^{\wedge}$	$6,25 \pm 0,88^*$
Изменение СКВ, %	$34,8 \pm 3,63$	$30,78 \pm 2,04$	$43,65 \pm 10,02$	$21,44 \pm 7,03$
ЭНЗВД, %	$18,54 \pm 1,87^{* \wedge}$	$11,7 \pm 0,99^*$	$14,11 \pm 1,22^{* \wedge}$	$9,04 \pm 1,31^*$
ЭТ-1, пкмоль/л	$7,34 \pm 2,68^{* \wedge}$	$18,88 \pm 2,14^*$	$0,78 \pm 0,28^{\wedge}$	$5,9 \pm 1,30^*$
Количество ишемических эпизодов	$12,42 \pm 2,31$	$14,28 \pm 1,96$	$13,52 \pm 3,42$	$15,72 \pm 4,06$
Продолжительность эпизода, мин	$1,36 \pm 0,98$	$1,42 \pm 1,18$	$1,56 \pm 1,21$	$1,18 \pm 1,56$
Пороговая мощность при ВЭМ, Вт	$136,8 \pm 5,2^{\wedge}$	$123,24 \pm 6,12$	$86,2 \pm 4,7^{\wedge}$	$72,71 \pm 3,18^*$
Длительность работы, мин	$4,21 \pm 1,18$	$3,35 \pm 1,16$	$3,08 \pm 0,96$	$2,75 \pm 0,86$
Время до появления депрессии сегмента ST, мин	$3,08 \pm 0,56$	$2,45 \pm 0,76$	$1,76 \pm 0,54$	$1,53 \pm 0,49$
* $p < 0,05$ между соответствующим показателями у больных ИБС с нормальным и повышенным АД				
$\wedge$ $p < 0,05$ между соответствующим показателями у больных ИБС моложе и старше 60 лет				

Табл. 2. Клиническая характеристика и функция эндотелия (М+м) у больных ИБС в разных возрастных категориях до и после терапии Энамом в средней дозе 7,8±2,3 мг/сут

Показатель	Больные ИБС моложе 60 лет (n=18)		Больные ИБС старше 60 лет (n=31)	
	до лечения	через 12 нед	до лечения	через 12 нед
САД, мм рт.ст.	128,1±4,21*	111,42±3,78*	138,56±2,65*	109,45±4,18*
ДАД, мм рт.ст.	81,25±2,21*	74,23±2,31*	84,65±2,31*	73,22±3,78*
РГ, %	6,43±0,96*	9,38±1,04*	9,68±1,02	10,12±1,13
ЭНЗВД, %	18,54±1,87	19,45±2,13	14,11±1,22*	18,23±1,35*
ЭТ-1, пкмоль/л	7,34±2,68	4,46±1,12	0,78±0,28	0,89±0,35
Количество ишемических эпизодов	12,42±2,31	9,87±1,13	13,52±3,42	8,76±2,02
Продолжительность эпизода, мин	1,36±0,98	1,01±0,67	1,56±1,21	0,98±0,84
Пороговая мощность при ВЭМ, Вт	136,8±5,2	146,4±4,8	86,2±4,7	102,3±8,56
Длительность работы, мин	4,21±1,18	5,34±1,09	3,08±0,96	4,32±1,17
Время до появления депрессии сегмента ST, мин	3,08±0,56	4,34±0,87	1,76±0,54	3,12±0,17

* p<0,05 между соответствующими показателями одной подгруппы до и после лечения Энамом.

сравнению с лицами более молодого возраста: максимальная мощность нагрузки при ВЭМ составила, соответственно, 86,2±4,7 и 136,8±5,2 Вт (p<0,05). Возраст пациентов тесно коррелировал с пороговой мощностью нагрузки при ВЭМ (r=-0,65; p<0,01).

В группе пациентов с ИБС после 12-недельной терапии Энамом (средняя доза 7,8±2,3 мг/сут, одинаковая в сравниваемых подгруппах) независимо от возраста произошла нормализация реакции эндотелия на усиление кровотока и достоверно повысилась чувствительность эндотелия к НГ у больных пожилого и старческого возраста. Это проявилось в виде снижения количества ишемических эпизодов, а также повышения пороговой мощности и длительности работы при ВЭМ. В связи с непродолжительностью исследования изменения были недостоверны (табл. 2).

Учитывая частое сочетание ИБС с АГ, представляет интерес изучение особенностей эндотелиальной функции в разных возрастных группах у больных ИБС на фоне АГ. Обследовано 38 больных (20 мужчин и 18 женщин), средний возраст 57,6±4,5 года. САД в среднем по группе составило 168,5±2,46 мм рт.ст., ДАД - 103,3±1,48 мм рт.ст. Для анализа влияния АГ на сосудодвигательную функцию полученные нами данные сравнили с результатами у больных ИБС, не имевших в анамнезе АГ (табл. 1).

Обследуемые группы отличались по уровню как САД, так и ДАД. При наличии АГ у пациентов вне зависимости от возраста отмечена тенденция к высоким цифрам ОХС. В пожилом возрасте у пациентов с высоким АД наблюдался не только достоверно более высокий уровень ОХС (5,64±0,18 ммоль/л), но также и более высокие значения ТИМ (1,24±0,06 мм), чем у пациентов без АГ. Мы не выявили различий

между исходными значениями диаметра ПА и СКВ ни в зависимости от возраста, ни в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Ответ эндотелия ПА на РГ был нарушен у всех больных ИБС в молодом возрасте как при наличии, так и при отсутствии АГ, но более выраженные нарушения наблюдались при сочетании АГ и ИБС. У больных пожилого возраста ЭЗВД была нарушена только у пациентов с повышенным АД. В ответ на прием НГ отмечено нарушение ЭНЗВД в группе пациентов пожилого возраста, максимальные изменения (прирост диаметра ПА составил лишь 9,04±1,31%) выявлены у больных с АГ (p<0,05). У больных молодого возраста ЭНЗВД имела нормальные значения при нормальных цифрах АД и изменялось только при повышении АД, составляя 11,7±0,99%.

Концентрация ЭТ-1 в крови была выше в группе больных, у которых наблюдалось более выраженное нарушение реакции эндотелия на РГ, т.е. у молодых больных при сочетании ИБС и АГ, и составляла 18,88±2,14 пкмоль/л. У пожилых больных с повышенным АД уровень ЭТ-1 был достоверно выше (5,9±1,30 пкмоль/л), чем у больных с нормальными цифрами АД (0,78±0,28 пкмоль/л). Однако, если у молодых на фоне повышенного АД концентрация ЭТ-1 увеличилась лишь в 2,4 раза, то у пожилых – почти в 7,5 раза (p<0,05).

В группе пациентов с ИБС и АГ через 12 нед лечения Энамом в ходе титрации была достигнута доза 23,45±2,3 мг/сут у больных моложе 60 лет и 18,32±3,11 мг/сут у пожилых и старых пациентов. В обеих подгруппах показатели САД и ДАД нормализовались. Целевого АД достигли 60,5% пациентов, независимо от возраста. На фоне лечения улучшились

Табл. 3. Клиническая характеристика и функция эндотелия (М±m) у больных ИБС с АГ в разных возрастных категориях до и после терапии Энамом в средней дозе 21,45 ± 3,12 мг/сут.

Показатели	Больные ИБС + АГ моложе 60 лет (n=18)		Больные ИБС + АГ старше 60 лет (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт.ст	158,6±4,3*	128,7±2,19*	170±2,46*	133,4±3,28*
ДАД, мм рт.ст	98,5±1,43*	77,32±2,18*	105,9±1,53*	84,37±1,96*
ОХС, ммоль/л	5,96±0,10	5,76±0,21	5,64±0,18	5,35±0,14
ТИМ, мм	1,06±0,1	1,04±0,08	1,24±0,06	1,14±0,05
РГ, %	4,67±1,66*	8,87±1,04*	6,25±0,88*	9,67±1,23*
ЭНЗВД, %	11,7±0,99*	16,13±1,03*	9,04±1,31*	15,18±1,28*
ЭТ-1, пкмоль/л	18,88±2,14*	8,67±1,23*	5,9±1,30*	2,13±1,18*
Количество ишемических эпизодов	14,28±1,96*	8,23±1,13*	15,72±4,06	9,13±2,13
Продолжительность эпизода, мин	1,42±1,18	1,08±0,32	1,18±0,56	0,67±0,29
Пороговая мощность при ВЭМ, Вт	123,24±6,12*	153,24±4,27*	72,71±3,18*	98,54±3,63*
Длительность работы, мин	3,35±1,16	5,24±0,78	2,75±0,86	4,82±0,79
Время до появления депрессии сегмента ST, мин	2,45±0,76	4,14±0,52	1,53±0,49*	3,51±0,26*
p<0,05 между значениями соответствующих показателей одной подгруппы до и после лечения Энамом.				

все показатели, характеризующие сосудодвигательную функцию эндотелия, а также повысилась пороговая мощность и увеличилось время до появления сегмента ST при проведении ВЭМ. Лечение Энамом позволило снизить количество ишемических эпизодов у больных молодого возраста (табл. 3).

В ходе исследования выявлено нарушение функции эндотелия у больных ИБС, проявившееся увеличением содержания ЭТ-1. Самый высокий уровень ЭТ-1 в плазме крови был у больных ИБС молодого и среднего возраста, особенно при АГ, причем значения ЭТ-1 значительно превышали таковые у больных старше 60 лет. Это можно объяснить возрастными изменениями эндотелия, при которых значительно меньшие концентрации пептида у пожилых больных вызывают сосудистую катастрофу, а у пациентов моложе 60 лет при таких же уровнях пептида возникает стабильная стенокардия напряжения [4]. Вместе с тем у обследованных больных имело место не только повышение чувствительности гладкомышечных клеток артерий к вазоконстрикторным факторам и их повышенный биосинтез, но и изменение реакции эндотелия на сосудорасширяющие стимулы, связанное с подавлением синтеза NO. Причем на сопряженность этих процессов указывает обратная связь между концентрацией ЭТ-1 в крови и ЭЗВД, которая выявлялась у всех пациентов.

У обследованных больных наблюдалось нарушение биосинтеза NO, о котором судили по результатам пробы с РГ. У пациентов моложе 60 лет по сравнению с пациентами более старшей возрастной категории ЭНЗВД была нарушена незначительно, что свиде-

тельствует о влиянии возраста на формирование дисфункции эндотелия.

Дисфункция эндотелия является системным процессом, поэтому ЭЗВД плечевой артерии может отражать степень атеросклеротического поражения сосудов [12,15]. Логично предположить, что при наличии распространенного атеросклеротического процесса, проявляющегося ИБС и АГ, имеют место большие нарушения эндотелиальной функции, чем при изолированной сердечно-сосудистой патологии [6,8]. Ответ эндотелия на РГ при сочетании ИБС с АГ нарушен в обеих возрастных группах, данные нарушения достоверно более выражены в группе больных моложе 60 лет, что, по-видимому, связано с более высокими значениями ЭТ-1 в данной группе. Реакция же эндотелия на сублингвальный прием НГ была патологической только у пациентов старше 60 лет при АГ. С возрастом и прогрессированием атеросклероза происходит нарушение функции эндотелия и отсутствует адекватная реакция на экзогенные вазодилататоры - нитроглицерин.

Исследование PERTINENT показало, что прогрессирование ИБС коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [19]. Поэтому основной задачей лечения данной когорты больных является именно нормализация функции эндотелия. Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного метаболизма брадикинина у больных. Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ, которая может быть достигнута путем применения иАПФ, приводит не только к уменьшению синтеза ангиотензина II, но и к замедлению де-

градации брадикинина, что в конечном итоге ведет к увеличению синтеза и снижению деградации оксида азота [3, 22].

Действительно, применение иАПФ (Энала) у больных ИБС с нормальным АД позволило восстановить нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия. Очевидно, учитывая уроки исследования EUROPA, необходимо было с целью достижения клинических результатов у пациентов с ИБС увеличивать дозу Энала. Однако для предупреждения гипотензивного эффекта мы увеличивали дозу препарата очень медленно и не достигли клинически значимого результата к 12-й нед лечения. У больных АГ и ИБС на фоне лечения Энамом были достигнуты не только целевые значения АД, но и нормализовалась реакция эндотелия как на выработку собственного оксида азота, так и на его способность реагировать на прием НГ. Все это привело к уменьшению количества ишемических эпизодов и улучшению показателей ВЭМ. Вероятно, в восстановлении эндотелиальной регуляции тонуса периферических сосудов имеет место и гипотензивный эффект иАПФ. Следует отметить хорошую переносимость Энала, в связи с чем ни у кого из обследуемых не потребовалось отмены препарата.

Литература

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситников М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца. Кардиология. 2001; 5: 26-29.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных стабильной стенокардией. Consilium medicum. 2005; том 7, 5: 368-375.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М. 2002: 3-86.
4. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардио-васкулярных патологий. Вопросы медицинской химии. - 1999; 45: 290-303.
5. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. и др. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения. Кардиология. 2000; 11: 24-27.
6. Евдокимов В.Г. Атеросклероз. Медицинский вестник. 1998; 67: 56-65.
7. Задионченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Сердечная недостаточность. 2006; том 7, 1: 8-13.
8. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998; 9: 68-80.
9. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшкова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 6: 14-17.
10. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1998; 3: 37-41.
11. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов. Сердечная недостаточность. 2003; 6: 315-317.
12. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: некоторые современные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Клиническая медицина. 1999; 12: 9-13.
13. Константинов В.В., Жуковский В.С., Тимофеева Т.Н. и др. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди населения Москвы за период с 1985 по 1995 г. Тер.архив. 1997; 1: 12-14.
14. Фофанов П.Н. Упруговязкие свойства стенок артериальных сосудов, сосудистый тонус. Ленинград. 1977: 132с.
15. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J.Am. Coll.Cardiol. 1999; 34: 631-638.
16. Barry O.P., Practic D., Lawson J.A., Fitzgerald G.A. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles. J. Clin. Invest. 1997; 99: 2118-2127.
17. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M. et al. Non-invasive detection of endo-thelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111-1115.
18. Darne B. et al. Pulsate versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis of cardiovascular mortality. Hypertension. 1989; 13: 392-400.
19. EUROPA Study Investigator Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular event among patient with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study) Lancet. 2003; 362: 782-788.
20. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000; 342: 145-153.
21. Luscher T.F. Endothelin. J.Cardiovasc. Pharmacology. 1999; 18: 15-22.
22. Mathew V., Hasdai D., Lerman A. The role of endothelium in coronary atherosclerosis. Mayo Clin. Proceedings. 1996; 8: 769-777.
23. Momboli J.-V., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol. 1999; 31: 61-74.

Выводы

1. ИБС характеризуется наличием эндотелиальной дисфункции. Максимальные нарушения выявлены при сочетании ИБС и АГ.
2. С возрастом происходит нарушение функции эндотелия, проявляющееся не только снижением биосинтеза NO, но и сниженной реакцией эндотелия на экзогенные вазодилататоры (НГ) и повышенной чувствительностью эндотелия к прессорным агентам (ЭТ-1).
3. Применение Энала у пациентов с ИБС, а также у больных при сочетании ИБС и АГ приводит к восстановлению сосудодвигательной функции эндотелия, восстановлению реакции эндотелия на нитроглицерин.
4. Применение Энала в средней дозе $7,8 \pm 2,3$ мг/сут улучшает клиническое течение ИБС, при этом наблюдается тенденция к уменьшению эпизодов ишемии и повышению толерантности к нагрузке.
5. Энам в средней дозе $21,45 \pm 3,12$ мг/сут при ИБС и АГ уменьшает количество эпизодов ишемии и повышает толерантность к нагрузке, позволяя достичь целевых значений АД у 60,5% пациентов.