

В.И. Волков

М.А. Тучинская

О.Е. Запрывальная

Институт терапии, Харьков

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИРОТОНА В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, ДИРОТОН, лизиноприл, постинфарктный кардиосклероз.

Резюме. Дана оценка эффективности применения ДИРОТОНА (лизиноприла) в различных дозах (10, 20 и 40 мг) у 55 больных, перенесших в течение последних 3 лет инфаркт миокарда, у которых отмечены признаки недостаточности кровообращения II–III функционального класса по классификации NYHA. В результате 16-недельного наблюдения установлено дозозависимое уменьшение конечно-систолического размера левого желудочка, конечно-диастолического размера левого желудочка, массы миокарда левого желудочка, повышение фракции выброса. Установлено снижение содержания эндотелина-1, повышение активности оксида азота при отсутствии неблагоприятного воздействия на липидный обмен. Высокая эффективность лечения отмечена в группе больных, получавших ДИРОТОН в средних и высоких дозах.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые начали использовать в медицинской практике около 30 лет назад, стали новым этапом в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Их уже успешно используют для лечения больных с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В ряде многоцентровых исследований (Pfeffer M.A., et al., 1992; AIRE, 1993) было установлено, что ингибиторы АПФ способствуют снижению смертности, уменьшению количества острых коронарных событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Благоприятные эффекты ингибиторов АПФ в постинфарктный период, возможно, обусловлены их влиянием на основные патогенетические механизмы нарушений, возникающих в это время: эндотелиальную дисфункцию и постинфарктное ремоделирование.

В результате гибели кардиомиоцитов у лиц, перенесших ИМ, геометрия полости левого желудочка (ЛЖ) и структурно-функциональное состояние неповрежденного миокарда претерпевают ряд изменений, которые получили наименование «постинфарктное ремоделирование» (Беленков Ю.Н. и соавт., 2001).

Процесс ремоделирования ЛЖ после перенесенного ИМ является комплексным и динамичным по своей природе. Он включает в себя прогрессирующие изменения геометрии, объема, массы, структуры миокарда ЛЖ, что часто сопровождается снижением его функции, является началом развития застойной сердечной недостаточности, аритмии и повышения риска смерти (Беленков Ю.Н. и соавт., 2001).

Результаты многочисленных рандомизированных исследований (SOLVD, SAVE, AIRE, ATLAS,

TRACE) свидетельствуют о возможности повышения выживаемости больных с сердечно-сосудистой патологией при назначении ингибиторов АПФ (Packer M. et al., 1999). В настоящее время ни у кого не вызывают сомнений целесообразность и необходимость применения ингибиторов АПФ у больных с ХСН. В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов (1997) отмечено, что неназначение ингибиторов АПФ при ХСН является неоправданным и считается сознательным повышением риска смерти. Однако механизмы благоприятного воздействия ингибиторов АПФ до настоящего времени окончательно не установлены.

Первоначальной целью применения ингибиторов АПФ было воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). В настоящее время доказано, что повышение активности РААС способствует резкому повышению частоты сердечно-сосудистых катастроф (Alderman M.H. et al., 1991).

Как известно, РААС представляет собой «ферментативный каскад», активация которого под влиянием АПФ приводит к образованию из неактивного ангиотензина I (АI) — ангиотензина II (АII), оказывающего многостороннее и выраженное действие на органы и системы, в том числе непосредственно на те, которые участвуют в патогенезе заболеваний сердца и сосудов:

— АII оказывает прямое сосудосуживающее действие на артериальные сосуды;

— являясь одним из основных активаторов секреции альдостерона, АII уменьшает экскрецию натрия и увеличивает выделение калия с мочой, что способствует задержке жидкости и повышает чувствительность сосудов к вазопрессорным воздействиям;

— АII стимулирует симпатoadреналовую систему благодаря центральным и периферическим эф-

фектам, а также за счет влияния на синтез антидиуретического гормона;

— АП повышает потребность миокарда в кислороде, увеличивая пред- и постнагрузку;

— АП отрицательно влияет на фибринолиз, стимулируя синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена.

В результате исследования механизмов действия АП была открыта тканевая РААС. Установлено (Dzau V.J., Re R.N., 1987; Dzau V.J., 1988; Naftilan A.J., 1994), что, кроме общей РААС, действующей через плазму крови, существует локальная РААС, функционирующая в тканях различных органов, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, а также в мышцах. Воздействие АП на тканевые ангиотензиновые рецепторы стимулирует пролиферацию клеток и ремоделирование органов и тканей. Гипертрофия и пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) периферических сосудов способствуют развитию гипертензии и атеросклероза. Ремоделирование сердца проявляется гипертрофией миокарда, развитием фиброза миокарда и гибелью кардиомиоцитов, происходит дилатация ЛЖ и развиваются симптомы ХСН.

Ингибиторы АПФ, подавляя процесс образования АП, уменьшают выраженность вышеперечисленных эффектов, причем основное ингибирование образования АП осуществляется на уровне тканевой РААС.

Помимо снижения синтеза АП, не менее важным механизмом действия ингибиторов АПФ является их влияние на калликреин-кининовую систему. Поскольку АПФ идентичен кининазе II, отвечающей за разрушение брадикинина, угнетение функции этого фермента приводит к уменьшению разрушения брадикинина и повышению его концентрации как в плазме крови, так и в тканях. Накопление брадикинина приводит к увеличению выработки эндотелием сосудорасширяющих факторов (оксида азота (NO), простациклина и др.), к снижению тонуса сосудов, повышению кровотока (Gavras H., Gavras I., 1991; Zanzinger J. et al., 1994).

Все перечисленные выше механизмы обуславливают разнообразные эффекты ингибиторов АПФ. Снижение артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления, пред- и постнагрузки приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. Особенно важным является тот факт, что в отличие от многих препаратов данные эффекты ингибиторов АПФ не сопровождаются рефлекторной тахикардией и активацией симпатической нервной системы.

Активация РААС у пациентов, перенесших ИМ, является ответом организма на снижение сердечного выброса. Ингибиторы АПФ являются эффективными препаратами, поскольку они, с одной стороны, нарушают образование АП, а с другой — блокируют распад брадикинина (Pfeffer M., Braunwald E., 1990).

Эффекты ингибиторов АПФ ассоциируются не только со снижением уровня АД, но и с коррекцией нейрогуморальных нарушений, ведущих к развитию дисфункции и гипертрофии миокарда ЛЖ, его фиброзу и изменению геометрии сокращения, нарушению функции эндотелия сосудов, гиперплазии сосудистой стенки (Moiseyev V.S. et al. 1994; Lievre M. et al., 1995; Feuerstein G., Weck P., 1999; Ryan T. et al., 1999).

Целесообразность назначения ингибиторов АПФ у пациентов, перенесших ИМ, у которых диагностирована ХСН, не вызывает сомнения, однако до настоящего времени остается дискуссионным вопрос выбора оптимальной дозы препарата.

Целью настоящего исследования явилось изучение дозозависимого влияния ингибитора АПФ ДИРОТОНА у пациентов, перенесших ИМ, на клиническое течение, состояние кардиогемодинамики и гуморальные факторы.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 55 мужчин (средний возраст $50,0 \pm 5,5$ года), перенесших в течение последних 3 лет ИМ, с гипертонической болезнью II стадии, имеющих признаки недостаточности кровообращения (НК) II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA. Все больные были распределены на три группы и получали ДИРОТОН (лизиноприл) производства компании «Gedeon Rihter» и нитраты пролонгированного действия в качестве базисной терапии (БТ). Дозу ДИРОТОНА устанавливали с помощью медленного титрования, начиная с 5 мг с постепенным повышением дозы каждые 7 дней, под постоянным контролем АД. Обследуемые всех групп получали, кроме БТ, ДИРОТОН.

Больные I-й группы (20 человек) получали ДИРОТОН в дозе 10 мг/сут, 2-й группы (22 человека) — в дозе 20 мг/сут, 3-й группы (13 человек) — в дозе 40 мг/сут. Обследование больных начинали в стационаре (16–20 дней), затем наблюдение продолжали амбулаторно. Курс лечения составил 16 нед.

В процессе лечения оценивали результаты лабораторных методов исследования и структурно-функциональное состояние сердца. У обследуемых пациентов в плазме крови определяли концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Кровь для анализа брали из локтевой вены в период включения больных в исследование (после отмены лекарственных препаратов на трое суток) и после окончания терапии. Для изучения уровня ЭТ-1 использовали методику определения ЭТ-1 в плазме крови иммуноферментным методом при помощи набора реактивов «Endothelin-1 Elisa system» (code RPN 228) производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech» (Англия).

Уровень цГМФ в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов ИФА-АФ — цГМФ производства «БИО-ИММУНОГЕН» (Россия, Москва).

Эхокардиографическое обследование проводили на аппарате «Аloka SSD-280» по общепринятой методике — эхоимпульсным методом в двухмерном режиме. Ультразвуковые диагностические исследования проводили в период пребывания больных в стационаре, затем повторно — по окончании амбулаторного этапа наблюдения.

Оценивали показатели, наиболее полно характеризующие насосную функцию сердца, — конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ), а также рассчитывали массу миокарда ЛЖ.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA: Basic Statistics and Tables.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные хорошо переносили лечение ДИРОТОНОМ. Побочные эффекты, обусловленные приемом ДИРОТОНА, наблюдались у 4 больных: кашель — у 1 пациента, головокружение — у 2, кожная сыпь — у 1. Во всех случаях побочные эффекты были слабо выражены и исчезли на 2-е–3-и сутки приема препарата. Применение ДИРОТОНА сопровождалось снижением как систолического (у больных 1-й группы — на 16,9%, 2-й — на 18,2% и 3-й — на 21,1%), так и диастолического (у больных 1-й группы — на 12,7%, 2-й — на 14,6% и 3-й — на 16,9%) АД. Подобные изменения у пациентов с сердечной недостаточностью были описаны другими авторами при проведении острой фармакологической пробы с использованием ингибитора АПФ периндоприла (Тюилье К. и соавт., 1998). Снижение АД ниже 90/60 мм рт. ст. наблюдалось у 3 больных и было скорректировано подбором дозы препарата.

Применение ДИРОТОНА способствовало стабилизации общего состояния, уменьшению выраженности сердечной недостаточности: у 4 из 13 пациентов отмечено снижение ФК сердечной недостаточности с III до II.

У больных отмечали достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) (рис. 1), что свиде-

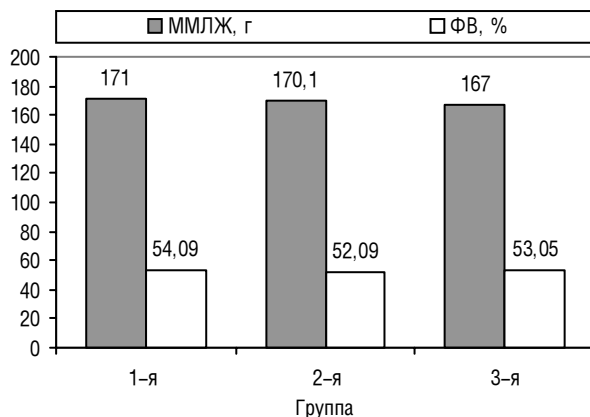


Рис. 1. Влияние применения препарата ДИРОТОН на ММЛЖ и ФВ

тельствует о регрессе гипертрофии миокарда: в 1-й группе — на 5,1%, во 2-й — на 6,0% и в 3-й — на 7,5% (p<0,05), таким образом, применение ДИРОТОНА в высоких дозах оказалось эффективнее, чем в низких и средних дозах. Было отмечено повышение ФВ: у больных 1-й группы — на 3,9%, 2-й — на 4,7%, 3-й — на 7,1% (p<0,05), что указывает на то, что применение ДИРОТОНА в высоких дозах оказывает более выраженное действие на сократимость миокарда. Уменьшение КСР в результате лечения наблюдалось (рис. 2) в 1-й группе — на 4,7%, во

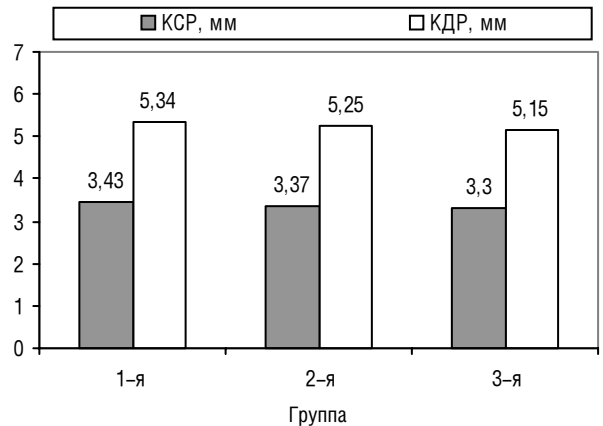


Рис. 2. Влияние применения препарата ДИРОТОН на размеры ЛЖ

2-й — на 6,3%, в 3-й — на 8,1% (p<0,05). То есть под влиянием ДИРОТОНА при его назначении в высоких дозах КСР уменьшался в 1,7 раза больше по сравнению с таковым при использовании низких доз и в 1,3 раза больше по сравнению с применением ДИРОТОНА в средних дозах. Уменьшение КДР (см. рис. 2): у больных 1-й группы — на 2,9%, 2-й — на 4,6%, 3-й — на 6,4% (p<0,05). Таким образом, использование ДИРОТОНА в высоких дозах оказывало на КДР действие более чем в 2 раза более выраженное, чем в низких.

Эти результаты согласуются с данными, полученными Я.А. Орловой и соавторами (1997), которые на основании результатов магнитно-резонансной томографии установили, что в отличие от сердечного гликозида дигоксина ингибитор АПФ эналаприл не только улучшает клиническое состояние больных с сердечной недостаточностью, но и блокирует процессы ремоделирования ЛЖ.

Корректирующее действие ингибиторов АПФ при ремоделировании сердца было подтверждено в экспериментальном исследовании S. Goldstein и соавторов (1994), которые сравнивали эффективность 3-месячной монотерапии эналаприлом (10 мг/сут) и дигоксином (0,25 мг/сут) у 21 собаки с ХСН (ФВ ЛЖ 30–40%). При помощи вентрикулографии установлено, что применение как дигоксина, так и эналаприла приводило к увеличению ФВ и КДО, но только при использовании эналаприла достоверно снижался индекс сферичности.

Положительные гемодинамические изменения при длительном применении ингибиторов АПФ

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

способствуют регрессии гипертрофии ЛЖ, причем уменьшение ММЛЖ отмечается при их использовании как в гипотензивных дозах, так и в дозах, не оказывающих влияния на уровень АД (Moiseyev V.S. et al., 1994; Lievre M. et al., 1995).

Механизм регрессии гипертрофии ЛЖ обусловлен как гемодинамическими, так и метаболическими эффектами ИАПФ: ингибированием образования АП, оказывающим отрицательное действие на давление в ЛЖ и коронарный кровоток, и предупреждением распада брадикинина, который, напротив, повышает давление в ЛЖ, коронарный кровоток и сократимость миокарда.

В регрессии гипертрофии ЛЖ также играют роль антипролиферативные свойства ингибиторов АПФ. Снижение образования АП уменьшает синтез коллагена и гипертрофию мышечных волокон за счет влияния на фактор роста и угнетения синтеза белков. При сравнительной оценке влияния на гипертрофию миокарда ингибиторов АПФ и антагонистов АП более выраженный эффект отмечен у ингибиторов АПФ, поскольку при их применении регрессия обусловлена не только ослаблением влияния АП, но и антимитогенными и антипролиферативными свойствами эндотелиального фактора релаксации (ЭФР) и простаглицина, содержание которых повышается под воздействием брадикинина. В целом, по данным R.D. Farhu и соавторов (1997), кининовый механизм обеспечивает около 30% антипролиферативного действия ингибиторов АПФ. Следствием регрессии гипертрофированного ЛЖ является повышение плотности и перекрестно-секционной площади поверхности капилляров миокарда. Отмечается также ангиогенез капилляров и коллатеральных коронарных сосудов, что происходит и при отсутствии изменений ММЛЖ (Griendling K.K. et al., 1993). Это также способствует улучшению кровоснабжения миокарда.

Наряду с положительной динамикой структурно-функционального состояния сердца у больных улучшились показатели лабораторных исследований (табл. 1).

Таблица 1

Содержание факторов, определяющих сосудистый тонус, в плазме крови пациентов с ХСН, перенесших ИМ, при лечении ДИРОТОНОМ

Группа обследованных	Количество обследованных	ЭТ-1, пг/мл		цГМФ, пмоль/мл	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	20	9,43±0,05	8,36±0,45*	6,48±0,40	7,50±0,30*
2-я	22	9,61±0,90	8,13±0,10*	6,35±0,57	7,89±0,44*
3-я	13	9,79±0,51	7,89±0,40*	6,01±0,72	8,10±0,54*

* $p < 0,05$.

Нарушение функционального состояния эндотелия у больных, перенесших ИМ, обусловлено возникновением дисбаланса между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазорелаксирующими факторами.

У обследуемых пациентов в динамике лечения отмечено достоверное снижение содержания ЭТ-1, вместе с тем, мы наблюдали значимое повышение

содержания цГМФ. Изменения уровня цГМФ можно рассматривать как косвенный показатель активности ЭФР (NO). ЭФР оказывает мощное антипролиферативное действие на ГМК сосудистой стенки. Кроме того, действуя в просвете сосудов, ЭФР проявляет ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирует агрегацию тромбоцитов, тормозит окисление липопротеидов низкой плотности и продукцию ЭТ, замедляет экспрессию молекул адгезии, препятствует адгезии моноцитов и тромбоцитов на стенке сосуда. Чем выше содержание ЭФР, тем больше устойчивость эндотелия к воздействию различных повреждающих факторов.

Снижение содержания мощного вазоконстриктора ЭТ-1 свидетельствует об улучшении нарушенной, эндотелийзависимой вазорелаксации у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, при применении ДИРОТОНА. Наши результаты согласуются с данными, полученными S. Mushahwar и соавторами (1997), которые представили результаты плацебо-контролируемого лечения 19 больных с ХСН (средний возраст — 60 лет, ФВ ЛЖ — 39%), которые получали лизиноприл в суточной дозе 5–20 мг. Установлено, что исходный уровень ЭТ плазмы крови был значительно повышен (80,05 пг/мл), через 12 нед терапии он снизился более чем на 90% ($p < 0,001$). Такой же эффект, но при 4-недельном использовании эналаприла (10–20 мг/сут) получили L. Malaya и соавторы (1994). Было обследовано 144 больных с ХСН (III ФК по NYHA), 48 из которых принимали плацебо. Вследствие терапии эналаприлом произошло достоверное снижение концентрации ЭТ (с $20,09 \pm 3,92$ до $15,21 \pm 3,38$ пг/мл). Это подтверждается и результатами клинических исследований, проведенных J. Bold и соавторами (1995), которые выявили снижение уровня ЭТ-1 под влиянием эналаприла, а в ходе клинического исследования цилазаприла и фозиноприла наблюдали нормализацию сосудистого тонуса, нарушенного в результате введения ЭТ-1 (Schiffrin E.L. et al., 1994; Wroblewsky H. et al., 1998).

Применение ДИРОТОНА в высокой дозе не оказывало неблагоприятного воздействия на липидный обмен. В нашем исследовании отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (табл. 2).

Терапия ингибиторами АПФ должна быть длительной (пожизненной) с использованием доз, максимально переносимых пациентами (Глезер М.Г., 2000).

Таким образом, ДИРОТОН уменьшает выраженность дисфункции эндотелия у пациентов, перенесших ИМ, с диагностированной ХСН, устраняя дисбаланс между эндотелиальными вазоконстрикторными и вазорелаксирующими факторами.

Показатели липидного обмена в динамике лечения пациентов с ХСН, перенесших ИМ, препаратом ДИРОТОН

Группа обследованных	n	ОХС, моль/л		ХС ЛПВП, моль/л		ТГ, моль/л		ХС ЛПНП, моль/л		ХС ЛПОНП, моль/л	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	20	5.93±0.25	5.06±0.20*	0.90±0.02	0.94±0.03	1.87±0.03	1.72±0.04*	3.61±0.20	3.20±0.10*	0.69±0.05	0.79±0.05*
2-я	22	6.12±0.30	5.13±0.20*	0.91±0.02	0.96±0.01*	1.87±0.05	1.69±0.04*	3.69±0.27	3.12±0.22*	0.70±0.06	0.81±0.07*
3-я	13	6.04±0.21	4.92±0.21*	0.84±0.03	0.90±0.02*	1.90±0.05	1.71±0.05*	3.82±0.36	3.11±0.21*	0.61±0.07	0.80±0.06*

* p<0,05.

ВЫВОДЫ

1. Ингибитор АПФ ДИРОТОН является эффективным средством в лечении пациентов, перенесших ИМ, у которых диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, с сердечной недостаточностью II–III ФК. Применение ДИРОТОНА улучшает клиническое течение заболевания за счет уменьшения выраженности сердечной недостаточности.

2. ДИРОТОН снижает КСРЛЖ, КДРЛЖ, ММЛЖ, повышает ФВ, что свидетельствует о замедлении процессов ремоделирования.

3. В реализации вазопротекторных эффектов особое значение имеет способность ингибиторов АПФ уменьшать выраженность дисфункции эндотелия, что проявляется снижением содержания наиболее мощного эндогенного вазоконстриктора ЭТ-1 и повышением уровня эндотелиального фактора релаксации (NO).

4. Применение ДИРОТОНА в высоких и средних дозах более эффективно, чем в низких. Однако дозу необходимо подбирать осторожно, под постоянным контролем врача, особенно при нарушении функции почек и пониженном АД. При хорошей переносимости препарата можно повышать дозу до получения максимального эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. (2001) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Квинаприл и эндотелиальная дисфункция. Москва, 86 с.

Глезер М.Г. (2000) Современная тактика терапии при артериальной гипертензии. Матер. I национального конгресса кардиологов России. Москва, 10–12 октября 2000 г.

Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Сеницын В.Е. (1997) Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка. Кардиология, 2: 4–9.

Тюльке К., Ричард К., Луэзлати Х. (1998) Влияние периндоприла на гемодинамику у больных с застойной сердечной недостаточностью. Междунар. мед. журн., 6: 511–518.

Alderman M.H., Madhavan S., Ooi W.L. (1991) Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. New Engl. J. Med., 324: 1098–1104.

Bold J., Menges T., Wollbruck M. (1995) Continuous i.v. administration of ACE inhibitor enalaprilat in the critically ill: effects on regulations of circulatory homeostasis. J. Cardiovasc. Pharmacol., 25(Suppl. 3): 416–423.

Dzau V.J. (1988) Cardiac renin — angiotensin system. Molecular and functional aspects. Amer. J. Med., 84: 22–27.

Dzau V.J., Re R.N. (1987) Evidence for the existence of renin in the heart. Circulation., 75(suppl.1): I134–I136.

Farhy R.D., Peterson E., Scicli A.G. (1997) Kinins and the events influenced by an angiotensin-converting enzyme inhibitor

during neointima formation in the rat carotid artery. J. Hypertens., 15(4): 421–429.

Feuerstein G., Weck P. (1999) Cardiac remodeling: from concepts to therapeutics. Heart Fail. Rev., 4: 7–19.

Gavras H., Gavras I. (1991) Effects of bradykinin antagonists on the cardiovascular system In: R.M. Bureh (Eds.) Bradykinin antagonists. Marcel Dekker, New York, p. 171–189.

Goldstein S., Shimoyama H., Sabbah H.N. (1994) Divergent effects of enalapril and digoxin on ventricular remodeling in dogs with moderate heart failure. Eur. Heart J., 15(Suppl.): 340.

Griendling K.K., Murphy T.J., Wayne R., Alexander R.W. (1993) Molecular biology of the renin-angiotensin system. Clin. Invest., 87: 1816–1828.

Lievre M., Gueret P., Gayet C. (1995) Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. Hypertension, 25: 92–97.

Malaya L., Balkovaya L., Korzh A. (1994) ACE inhibitors, hyperinsulinaemia and plasma endothelin-1 in patients with congestive heart failure. Eur. Heart J., 15(Suppl.): 290.

Moiseyev V.S., Iveleva A.V., Gurochkin A.V., Kobalova Z.D. (1994) Effects of cilazapril on cardiac structure and function in hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol., 24(Suppl. 3): S70–S72.

Mushahwar S.S., Durham B.H., Fraser W.D. (1997) Changes in plasma big endothelin-1 levels following high and low-dose lisinopril therapy in patients with symptomatic mild left ventricular dysfunction. Eur. Heart J., 18(Suppl.): 178.

Naftilan A.J. (1994) Role of the tissue renin-angiotensin system in vascular remodeling and smooth muscle cell growth. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 3(2): 218–227.

Packer M., Pool-Wilson P., Armstrong P. (1999) On behalf of the ATLAS Study Group: Comparative effects of low-dose and high dose of ACE inhibitor, Lisinopril, on morbidity in chronic heart failure. Circulation, 100: 1–7.

Pfeffer M., Braunwald E. (1990) Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and implications. Circulation, 81: 1161–1172.

Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE). N. Engl. J. Med., 327(6): 669–677.

Ryan T., Antman E., Brooks N. (1999) Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Circulation, 100: 1016–1030.

Schiffrin E.L., Deug L.Y., Laroche P. (1994) Effects of anti-hypertensive treatment on vascular remodeling in essential hypertensive patients. J. Cardiovasc. Pharmacol., 24(Suppl. 3): S51–S56.

The AIRE study investigators (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet, 342(6): 821–828.

Wroblewski H., Galatius S., Bonnelykke V., Bie P., Hansou S., Kastrup J. (1998) The ACE-inhibitor fasinopril normalises peripheral microvascular resistance which related to plasma endothelin in heart failure. Eur. Heart J., 19(Suppl.): 65.

Zaninger J., Zheng X., Bassenge E. (1994) Endothelium dependent vasomotor responses to endogenous agonists are potentiated following ACE inhibition by a bradykinin dependent mechanism. *Cardiovasc. Res.*, 28(2): 209–214.

ДОЗОЗАЛЕЖНІ ЕФЕКТИ ДИРОТОНУ У ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОД ІНФАРКТУ МІОКАРДА

В.І. Волков, М.А. Тучинська, О.Є. Запровальна

Резюме. Дана оцінка ефективності застосування ДИРОТОНУ (лізиноприлу) у різних дозах (10, 20 та 40 мг) у 55 хворих, які протягом останніх 3 років перенесли інфаркт міокарда, у котрих відзначено ознаки серцевої недостатності II–III функціонального класу за класифікацією NYHA. У результаті 16-тижневого спостереження встановлено дозозалежне зменшення кінцево-систоличного розміру лівого шлуночка, кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, маси міокарда лівого шлуночка та підвищення фракції викиду. Встановлено зниження вмісту ендотеліну-1, підвищення активності оксиду азоту за відсутності негативного впливу на ліпідний обмін. Найвища ефективність терапії відзначена в групі пацієнтів, які отримували ДИРОТОН у середніх та високих дозах.

Ключові слова: ремоделювання лівого шлуночка, ендотеліальна дисфункція, ДИРОТОН, лізиноприл, постінфарктний кардіосклероз.

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF DIROTON IN MYOCARDIAL INFARCTION LONG-TERM PERIOD

V.I. Volkov, M.A. Tuchinskaya, O.E. Zaprovalnaya

Summary. The effectiveness of DIROTON (lisinopril) doses (10, 20 and 40 mg) in 55 patients suffered from the myocardial infarction, having heart failure of II–III functional class according to the NYHA classification was determined in this article. As the result of the 16-week observation the dose depending reduction of the end-systolic size of left ventricle, the end-diastolic size of left ventricle, the mass of the myocardium of left ventricle, the ejection fraction increase were determined. The reduction of endothelin-1 content and increase in nitric oxide activity were determined. There were no negative influence of DIROTON on lipid metabolism. Therapeutic effectiveness of DIROTON was higher in those patients, which were received medium and high doses of this drug.

Key words: left ventricular remodeling, endothelium dysfunction, DIROTON, lisinopril, postinfarction cardiosclerosis.

Адрес для переписки:

Тучинская Марина Анатольевна
61039, Харьков, просп. Постышева, 2А
Институт терапии АМН Украины,
отдел атеросклероза и его осложнений

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Предпочтения пациентов с мигренью в отношении выбора лечения и агонисты 5-HT_{1B/1D} рецепторов

Ryan R.E. Jr. (2001) Patient treatment preferences and the 5-HT_{1B/1D} agonists. *Arch. Intern. Med.*, 161(21): 2545–2453.

У больных с мигренью существуют определенные предпочтения в отношении выбора лечения. Как правило, они предъявляют следующие требования к препаратам для лечения мигрени: быстрое уменьшение выраженности боли, полное устранение боли, возможность вернуться к нормальной деятельности, уменьшение ассоциированных с мигренью симптомов, снижение частоты возникновения приступов головной боли, минимальные побочные эффекты. При назначении медикаментозного лечения больному с мигренью врачу необходимо подбирать препарат, наиболее соответствующий предпочтениям пациента. Триптанам — агонистам 5-HT_{1B/1D} рецепторов — как классу присуще большинство из перечисленных выше свойств, включая эффективное уменьшение выраженности боли и ассоциированных симптомов, возможность быстро вернуться к нормальной деятельности. Вместе с тем, разные препараты этой группы в неодинаковой степени соответствуют предпочтениям пациентов. Эти различия триптанов врачам следует учитывать при назначении пациентам с мигренью.

Феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение

Сидоренко Г.И., Островский Ю.П. (2002) Феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение. *Кардиология*, 5: 74–80.

Феномен no-reflow характеризуется неадекватной перфузией миокарда без ангиографических проявлений механической закупорки сосудов. Этот феномен возникает после вмешательств на коронарных артериях (коронарография, баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование). Развитие феномена no-reflow существенно ухудшает клиническое течение заболевания, увеличивая число случаев застойной сердечной недостаточности и повышая госпитальную летальность. В патогенезе феномена играет роль нарушение функции и морфологии эндотелия, реологии крови и ауторегуляции микрососудов. Комплекс лечебных мероприятий включает интракоронарное введение верапамила, аденозина, внутривенное введение активатора калиевых каналов никорандила, блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов. Изложены основания для раннего профилактического интракоронарного введения верапамила и других препаратов при наличии риска развития феномена no-reflow. Обсуждается взаимосвязь феномена no-reflow и синдрома Х.