

# СУЧАСНІ ПРЕПАРАТИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

## ВЛИЯНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**А.Н. Беловол<sup>1</sup>**, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; **И.И. Князькова<sup>1</sup>**, д. мед. н., доцент; **А.И. Цыганков<sup>2</sup>**, **Л.О. Рожлапа<sup>3</sup>**, **И.А. Толкачева<sup>3</sup>**, **И.Ю. Плиева<sup>3</sup>**, **Т.Н. Пархоменко<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет; <sup>2</sup>ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»;

<sup>3</sup>Городская больница №28 г. Харькова; <sup>4</sup>Городская поликлиника №10, Харьков/

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) до настоящего времени остается одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных исходов многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. По данным эпидемиологических исследований [2, 3] ХСН в мире диагностирована у более 22 млн человек. Установлено, что сердечной недостаточностью страдают 5,3 млн американцев, из них почти 50% – женщины [4]. В последние годы накоплены многочисленные свидетельства наличия гендерных различий, касающихся патогенеза ХСН и ответа на фармакотерапию. Так, артериальная гипертензия (АГ) – наиболее частая причина развития ХСН у женщин, тогда как у мужчин первое место занимает ИБС. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что АГ ассоциируется с двукратным повышением риска развития ХСН у мужчин и трехкратным – у

женщин [5]. Показано, что гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции левого желудочка (ЛЖ). У женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией ЛЖ, для которой, как считалось ранее, характерен лучший прогноз, чем при систолической дисфункции ЛЖ. Однако в недавно проведенных обсервационных исследованиях [6, 7] отмечена подобная смертность среди больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ и систолической дисфункцией ЛЖ. Важно отметить, что ХСН у женщин в период постменопаузы длительное время протекает в скрытой, бессимптомной форме, плохо диагностируется и при отсутствии лечения быстро прогрессирует, переводя пациентов в группу самых тяжелых больных. Среди лиц женского пола с ХСН 70% приходится на пациенток в возрасте старше 50 лет [8].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) являются обязательным компонентом лечения ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ в связи с доказанными преимуществами этого класса препаратов в отношении заболеваемости и смертности [9, 10]. В то же время, в знаковых клинических исследованиях общая доля женщин была невелика, следовательно, эффективность ингибиторов АПФ в этой когорте больных остается недостаточно изученной. В мета-анализе [11] тридцати исследований с участием 1587 женщин с ХСН отмечена тенденция к улучшению выживаемости на фоне терапии ингибиторами АПФ (13,4% против 20,1% в группе сравнения) и благоприятное влияние на комбинированную конечную точку, включавшую выживаемость и длительность пребывания в стационаре (20,2% против 29,5% в группе сравнения). В другом мета-анализе [12], включавшем 2373 женщин, выявлены подобные тенденции и

большие преимущества ингибиторов АПФ при симптоматической ХСН в сравнении с большими с бессимптомной сердечной недостаточностью. Таким образом, у женщин при наличии клинических признаков ХСН ингибиторы АПФ оказывают положительный эффект, хотя и несколько менее выраженный, чем у мужчин.

Следует еще раз подчеркнуть, что ингибиторы АПФ являются средствами первой линии в лечении всех пациентов с ХСН. Наиболее актуальным является их применение в постменопаузальный период в связи с гипострогией и частым наличием таких сопутствующих заболеваний, как АГ и сахарный диабет (СД). К характерным особенностям развития климактерической АГ относятся активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатикотония, приводящие к вазоконстрикции и задержке жидкости, а также сопутствующие нарушения углеводного и липидного обмена. В связи с этим некоторые авторы наиболее оправданным считают использование в данной ситуации препаратов, оказывающих натрийуретический и вазодилатирующий эффект. Таким характеристикам в полной мере соответствуют ингибиторы АПФ, длительное лечение которыми оказывает выраженное антигипертензивное действие, не усугубляя метаболические расстройства и почти не вызывая побочных реакций у женщин в период постменопаузы. Эффективность ингибиторов АПФ в лечении АГ у женщин в пери- и постменопаузальный период подтверждена в ходе крупного многоцентрового исследования, проведенного J. Blacher и соавторами [13].

В процессе выбора препарата для лечения каждого больного решающая роль принадлежит эффективности лекарственного средства в совокупности с определенными особенностями фармакокинетики, которые должны совместно обеспечить высокий ответ на лечение и комплаентность пациента к назначенной терапии [14]. Лекарственное средство, рекомендуемое для лечения АГ после менопаузы, не должно усугублять остеопороз, отрицательно влиять на липидный спектр крови, углеводный, пуриновый обмен и должно хорошо сочетаться с возможной заместительной терапией. К числу таких препаратов относится лизиноприл. После перорального приема лизиноприл хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсорбция составляет в среднем 30%, биодоступность – 29%. Употребление пищи на

эти параметры не влияет. Препарат практически не связывается с белками плазмы (менее 20%). Максимальная концентрация в сыворотке крови (90 нг/мл) достигается через 7 часов. Проходимость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая. Лизиноприл не метаболизируется в организме и элиминируется почками в неизменном виде. Лизиноприл минимально связывается с белками плазмы крови, поэтому он не изменяет фармакокинетику других лекарственных средств, что делает его применение более предпочтительным среди других ингибиторов АПФ для комбинированной терапии в сочетании с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и др. [26]. При почечной недостаточности возможна кумуляция, поэтому необходим контроль клиренса эндогенного креатинина. Период полувыведения составляет 12 часов [15].

Эффективность и безопасность лизиноприла хорошо изучена у пациентов с ХСН [16]. Полученные в ходе исследований ATLAS, GISSI-3, EUCLID результаты позволили утверждать, что длительная терапия лизиноприлом также эффективно влияет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития сердечной недостаточности. При этом в исследовании ATLAS было показано, что при сердечной недостаточности назначение лизиноприла в низких дозах сопровождалось достоверно большей вероятностью развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин + госпитализации от всех причин), чем при назначении высоких доз [27].

При ХСН лечение лизиноприлом начинают с дозы 2,5 мг один раз в сутки с последующим увеличением на 2,5 мг через 3–5 дней до достижения поддерживающей дозы – 20 мг в сутки. Следует отметить, что имеются данные об эффективности более высоких доз лизиноприла – до 32,5–35 мг в сутки, которые при длительной терапии достоверно снижают суммарную частоту смертности от любых причин и госпитализаций на 12%, а также частоту госпитализаций по поводу ССЗ (на 24% от общего их числа) [17]. Вместе с тем, в доступной литературе авторами не найдено исследований по применению лизиноприла у женщин в состоянии ранней постменопаузы с ХСН и климактерическим синдромом (КС). В связи с этим целью работы было определение клинической эффективности, переносимости и влияния на показатели систолической и диастолической функции ЛЖ и качество жизни длительной

терапии с включением лизиноприла у женщин с ХСН в ранний постменопаузальный период.

## Материалы и методы исследования

В открытое контролируемое исследование вошло 29 женщин в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст – 51,9±3,9 года) с ХСН IIA стадии (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), II функционального класса (ФК) и КС различной степени тяжести. У всех больных выявлена АГ II–III стадии 1–3-й степени. Средняя длительность АГ составила 4,1±2,5 года. Индекс массы тела больных – 29,2±3,2 кг/м<sup>2</sup>. Критерии исключения: вторичные формы АГ, ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца, функции почек и печени, эндокринная патология. Обследованные больные находились в раннем постменопаузальном периоде (не более 5 лет после последней менструации) с КС различной степени тяжести. Постменопаузальный период у женщин в среднем составил 2,1±0,5 года. КС легкой степени тяжести диагностирован у 9 пациенток, у остальных – средней степени тяжести. До включения в исследование больные в течение 5–7 дней и более не получали антигипертензивной терапии. В исследование не включались больные, получавшие заместительную гормональную терапию. Контрольную группу составили 12 практически здоровых женщин, средний возраст которых составил 50,8±3,4 года.

До начала исследования все пациентки были осмотрены гинекологом, совместно с которым оценивали наличие и степень тяжести КС. Определение тяжести КС проводилось методом расчета менопаузального модифицированного индекса – ММИ (Уварова Е.В., 1982). Каждый из отдельных симптомов оценивали в зависимости от степени выраженности в баллах – от 0 до 3. Выделенные симптомокомплексы оценивали по группам. Значение нейровегетативного симптомокомплекса до 10 баллов соответствует отсутствию клинических проявлений, 10–20 баллов – слабой степени, 21–30 – средней, более 30 – тяжелой форме синдрома. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения оценивались в пределах 1–7 баллов – слабая степень, 8–14 – средняя, более 14 – тяжелая форма заболевания. КС легкой степени диагностировалась при ММИ – 12–4 балла; КС средней степени – при ММИ 35–57 баллов; тяжелой степени – при ММИ 58 баллов и выше.

После регистрации исходных данных пациенткам назначали общепринятое базисное

лечение АГ, ХСН с обязательным включением ингибитора АПФ лизиноприла (торговое название Витоприн, STADA) по 10–20 мг в сутки. Длительность лечения составила 24 недели.

Всем пациентам проводилось клиническое исследование, регистрация ЭКГ, эхокардиография с оценкой трансмитрального доплеровского кровотока (цифровая ультразвуковая система «LOGIQ 5» фирмы «General Electric», США). Повторное исследование проводилось в подобных условиях через 6 месяцев. При ЭхоКГ по методу Simpson [16] определялся конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) и масса миокарда ЛЖ по формуле Devereux R. и соавторов [18]. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась при синусовом ритме в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ. Определялись общепринятые показатели трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннего (Е, см/с) и позднего (А, см/с) диастолического наполнения, а также соотношение Е/А, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР, мс) [19].

Оценка степени антигипертензивного эффекта проводилась при измерении артериального давления (АД) традиционным способом по методу Короткова Н.С. В качестве критерия эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение офисного ДАД на 10% или на 10 мм рт.ст. от исходного и САД – на 15 мм рт.ст. исходного уровня. Целевым уровнем офисного АД на фоне терапии считалось АД <140/90 мм рт.ст. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось двукратно (исходно и после проведенного курса лечения) с использованием портативных регистраторов «АВРМ-02» (Meditech, Венгрия), осуществляющих регистрацию АД осциллометрическим методом. Программирование регистраторов и расшифровку данных осуществляли с помощью компьютерной программы АВРМbase, v.1.32 (Meditech Ltd, Венгрия). Данные каждого исследования анализировали с помощью программы АВРМbase для получения:

- усредненных показателей САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, периодов бодрствования и сна;
- вариабельность САД, ДАД и ЧСС оценивали по стандартному отклонению от средних величин;

- показатели гипертонической нагрузки – процент измерений АД, превышающий принятый за верхнюю границу нормы уровень в общем количестве регистраций (среднесуточные нормальные показатели – не более 130/80 мм рт.ст., для периода бодрствования – не более 140/90 мм рт.ст., для периода сна – не более 120/70 мм рт.ст.);
- индекс площади гипертензии – площадь, ограниченная сверху графиком зависимости давления от времени, а снизу – линией пороговых значений АД;
- степень ночного снижения АД – отношение среднесуточных показателей к средненочным, выраженное в процентах.

Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы и определяли в исходных условиях и через 6 месяцев наблюдения. Дистанция, пройденная больной за 6 минут, соответствовала определенному ФК ХСН: I ФК – 426–550 м, II ФК – 301–425 м, III ФК – 151–300 м, IV ФК – менее 150 м.

Для оценки качества жизни (КЖ) больных применялся Миннесотский опросник «Жизнь больного с сердечной недостаточнос-

тью» (Т.С. Rector, J.N. Cohn, 1992). Вычислялся общий показатель КЖ, который состоит из суммы баллов всех ответов (наихудшее КЖ у больных с суммарным показателем 105 баллов, наилучшее КЖ – 0).

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета статпрограмм. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли критерий t Стьюдента. Достоверными считались различия при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Все больные успешно завершили исследование согласно протоколу. Побочные эффекты при приеме лизиноприла в виде головной боли наблюдались у 1 (3,4%) человека, что не требовало временной отмены или прекращения терапии исследуемым препаратом.

Развитие КС ухудшает течение ХСН, снижая толерантность к физической нагрузке и трудоспособность больных. Лечение женщин с ХСН в ранний постменопаузальный период с добавлением лизиноприла приводило к улучшению клинического состояния больных,

**Таблица 1.** Изменение офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления на фоне терапии с добавлением лизиноприла у женщин в постменопаузальный период с хронической сердечной недостаточностью и климактерическим синдромом (M±m)

Показатель	Исходно	Через 24 недели
Офисное САД, мм рт.ст.	160,9 ± 5,2	135,0 ± 5,6***
Офисное ДАД, мм рт.ст.	96,1 ± 2,3	85,1 ± 2,2*
ЧСС, уд./мин	76,3 ± 1,2	76,6 ± 1,6
<b>Суточное мониторирование артериального давления</b>		
САД среднее (24), мм рт.ст.	156,5 ± 4,8	128,0 ± 4,3***
ДАД среднее (24), мм рт.ст.	93,8 ± 3,7	79,4 ± 3,9*
САД (д), мм рт.ст.	160,3 ± 4,9	130,5 ± 4,5***
ДАД (д), мм рт.ст.	94,4 ± 3,9	80,1 ± 4,1*
САД (н), мм рт.ст.	142,4 ± 3,1	120,6 ± 4,6***
ДАД (н), мм рт.ст.	89,3 ± 3,3	77,2 ± 1,6**
ИВСАД (24), %	60,3 ± 4,7	37,2 ± 5,5***
ИВДАД (24), %	32,0 ± 3,2	18,1 ± 3,8**
ВАРСАД (д), мм рт.ст.	18,7 ± 2,9	10,1 ± 1,1**
ВАРДАД (д), мм рт.ст.	15,8 ± 1,1	11,3 ± 0,9**
ВАРСАД (н), мм рт.ст.	17,4 ± 1,2	12,5 ± 1,5*
ВАРДАД (н), мм рт.ст.	13,5 ± 1,5	9,7 ± 0,9*
СИ САД, %	8,46 ± 1,7	11,6 ± 1,5
СИ ДАД, %	13,2 ± 1,6	15,5 ± 1,7

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИВ – индекс времени, ВАР – вариабельность, СИ – суточный индекс, д – день, н – ночь. Достоверность различий по сравнению с исходными данными: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

о чем свидетельствовало снижение ФК ХСН с  $2,0 \pm 0,1$  в исходных условиях до  $1,5 \pm 0,1$  через 6 месяцев терапии ( $p < 0,05$ ). Этому соответствовало увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 23,5% ( $с\ 378,9 \pm 15,2$  до  $467,9 \pm 14,3$  м;  $p < 0,001$ ) через 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходными данными.

В исходных условиях у всех обследованных больных диагностирована АГ. Через 24 недели терапии у всех больных на фоне терапии наблюдалось достоверное снижение АД по сравнению с исходными данными. Динамика средних показателей офисного АД представлена в таблице 1. Отмечено существенное снижение САД ( $p < 0,001$ ) и ДАД ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых изменений ЧСС не выявлено.

Анализ показателей СМАД через 24 недели выявил существенное снижение среднесуточного САД (на 18,2%;  $p < 0,001$ ) и среднесуточного ДАД (на 15,3%;  $p < 0,05$ ). Наблюдалось снижение среднедневного САД – на 18,6% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, длительная терапия с добавлением лизиноприла приводила к существенному ( $p < 0,05$ ) снижению среднедневного ДАД на 15,1%. На фоне терапии с добавлением лизиноприла наблюдались благоприятные сдвиги средненочного САД и средненочного ДАД – снижение составило 15,3% ( $p < 0,001$ ) и 13,5% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Через 6 месяцев терапии с добавлением лизиноприла сохраняется стабильное снижение индекса времени (ИВ) гипертензии по САД и ДАД за 24 часа на 38,3% ( $p < 0,001$ ) и 43,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

**Таблица 2.** Влияние длительной терапии с добавлением лизиноприла на показатели морфофункционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и климактерическим синдромом ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа контроля	Основная группа (n=29)	
		Исходно	Через 24 недели
КДР, см	$4,1 \pm 0,54$	$5,43 \pm 0,12$	$4,96 \pm 0,19^*$
КСР, см	$2,9 \pm 0,62$	$4,47 \pm 0,39$	$3,97 \pm 0,37$
ФВ, %	$59,4 \pm 4,3$	$55,0 \pm 1,3$	$59,7 \pm 1,7$
ТМЖП, см	$0,90 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,02^*$
ТЗС ЛЖ, см	$0,89 \pm 0,03$	$1,18 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,02^*$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$84,8 \pm 9,9$	$154,9 \pm 4,8$	$138,2 \pm 5,9^*$
Е, м/с	$0,59 \pm 0,9$	$0,52 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,03^*$
А, м/с	$0,48 \pm 0,8$	$0,67 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,05$
Е/А	$1,4 \pm 0,3$	$0,78 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,09^*$

Примечания: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными.

В российской части исследования DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimated) [20] установлено, что у женщин выявляются более высокие среднесуточные и максимальные уровни САД, большая вариабельность САД в течение суток, особенно в ночные часы, большая частота нарушений суточного ритма АД, в частности большая частота таких типов нарушения, как недостаточное снижение АД в ночные часы (non-dipper) и night-picker. Продемонстрировано, что примерно у 75% пациентов с АГ выявляется высокая вариабельность АД, которая коррелирует с повреждением органов-мишеней: аномальной геометрией ЛЖ, выраженностью гипертрофии ЛЖ, повышением уровня креатинина сыворотки крови, ретинопатией [21].

После 6-месячной терапии стандартное отклонение САД у больных с исходно высокой вариабельностью под влиянием проведенного лечения уменьшилось в дневные часы на 46% ( $p < 0,01$ ). Отмечено достоверное изменение показателей вариабельности САД днем на фоне терапии с добавлением лизиноприла на 24,6% ( $p < 0,05$ ). Выявлено существенное изменение показателей вариабельности ДАД в дневные часы. Так, на фоне лечения ВАРДАД (Д) снижался на 28,5% ( $p < 0,01$ ).

При оценке параметров вариабельности АД в ночные часы отмечено, что комбинированная терапия с добавлением лизиноприла (Витоприл, STADA) приводила к достоверному снижению вариабельности АД в ночные часы: САД – на 28,2% ( $p < 0,05$ ) и ДАД – на 28,1%

( $p < 0,05$ ). Таким образом, длительная терапия с добавлением лизиноприла приводила к существенному снижению вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время.

Изучение суточных индексов САД и ДАД показало, что только 41,4% женщин с АГ имели суточный профиль АД «dipper», у 58,6% данный показатель был «non-dipper». Под влиянием терапии все 17 больных перешли с группы «non-dipper» (отсутствие ночного снижения АД) в группу «dipper» (ночное снижение АД). Таким образом, терапия с добавлением лизиноприла (Витоприл, STADA) оказывала модулирующее воздействие на различные варианты суточного ритма АД.

В связи с тем, что ингибиторы АПФ обладают одинаковым механизмом действия, эксперты Европейского общества кардиологов полагают, что их эффекты общие для всего класса препаратов (класс-эффект). Тем не менее, в рекомендациях подчеркивается, что существенные отличия ингибиторов АПФ по силе связывания с АПФ в тканях и фармакологическим свойствам могут определять значительные различия их тканевых концентраций и клинических эффектов. Следовательно, выбор препарата и его дозы должен основываться на результатах клинических исследований, в которых показана эффективность и полезность того или иного ингибитора АПФ.

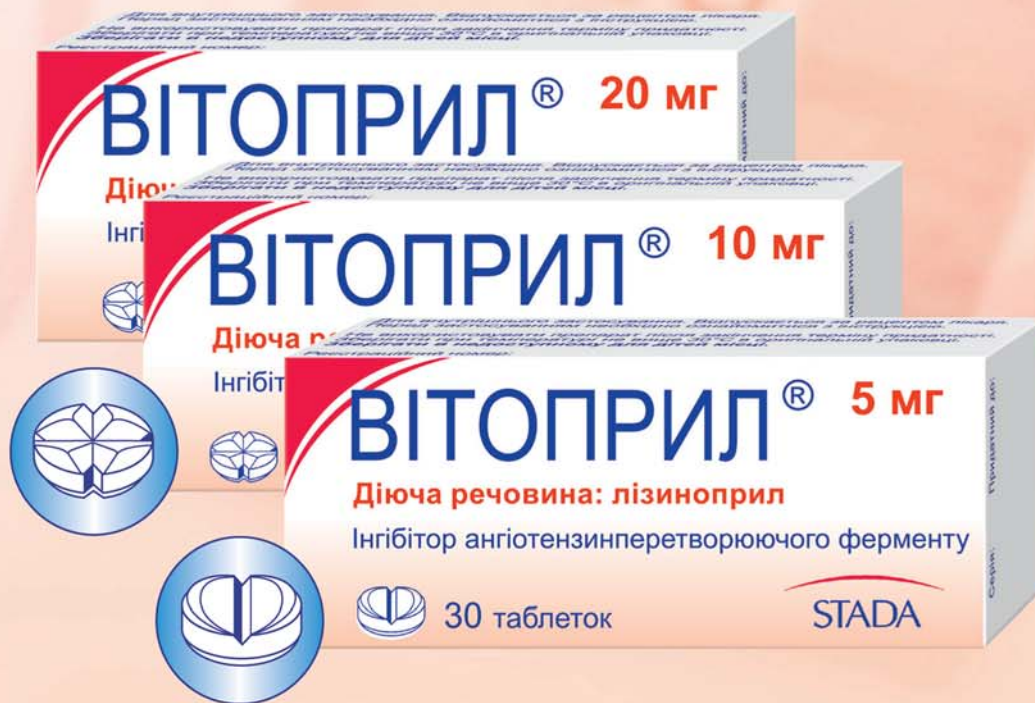
Однократный прием лизиноприла обеспечивал лучшую приверженность к лечению, повышая эффективность терапии, что подтверждается в данном исследовании и при опросе пациентов.

Изменения параметров морфофункционального состояния миокарда ЛЖ у больных с ХСН и КС, получавших длительную терапию с добавлением лизиноприла, представлены в таблице 2.

В процессе анализа структурно-геометрических показателей ЛЖ у пациентов I группы были выявлены элементы ремоделирования левых камер сердца, которые в соответствии с современными представлениями детерминируют процесс диастолического наполнения. Под влиянием таких стимулов, как повышенный гемодинамический стресс на стенку сердца или влияние эффекторов нейрогуморальных систем, развивается диастолическая дисфункция, в основе которой лежит структурная и функциональная перестройка кардиомиоцитов и интерстициального компонента миокарда. При этом в первом случае речь, прежде всего, идет о нарушении активного расслабления, а во втором – о по-

# ВІТОПРИЛ

Лізиноприл для життя!



- Зручна таблетка
- Надійний 24-годинний антигіпертензивний ефект
- Відповідність сучасним стандартам лікування АГ

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, офіс 52, Тел.: +38 (044) 459-46-00/01/02.  
Вітоприл 5 мг Р. п. UA/3886/01/02 від 29.10.2010, Вітоприл 10 мг Р. п. UA/3886/01/03 від 29.10.2010, Вітоприл 20 мг Р. п. UA/3886/01/04 від 29.10.2010.  
Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

**STADA**  
Arzneimittel

**Незмінні традиції  
німецької якості з 1895 року**

вышении жесткости миокарда в случае предшествующей хронической ишемии. Таким образом, в формировании ремоделирования сердца оказываются задействованными оба основных фактора, ответственных за заполнение ЛЖ [22]. Известно, что нарушение диастолической функции даже в изолированном виде приводит к существенному ухудшению центральной гемодинамики, в частности, повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ и, соответственно, в малом круге кровообращения, что может способствовать развитию сердечной недостаточности (см. табл. 2).

В проведенном исследовании анализ показателей диастолической функции показал, что в исходных условиях у 27 (93,1%) больных выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ по I типу, в 28 (96,6%) случаев регистрировалось увеличение массы миокарда ЛЖ, у 24 (82,8%) пациенток наблюдалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а у 22 (75,9%) – дилатация левого предсердия. Нарушения систолической функции ЛЖ у обследованных не отмечено.

Установлено улучшение морфофункциональных параметров сердца на фоне длительной терапии с добавлением лизиноприла. Так, наблюдалось уменьшение ИММЛЖ на 10,8% ( $p < 0,05$ ) вследствие достоверного ( $p < 0,05$ ) уменьшения КДР, ТМЖП и ТЗС ЛЖ (на 8,7%, 9,4% и 10,2% соответственно). Важность этого обстоятельства демонстрирует тот факт, что увеличение ТЗС ЛЖ на 1 мм сопровождается повышением смертности в 7 раз [23]. Отмечено незначительное ( $p > 0,05$ ) возрастание фракции выброса ЛЖ (см. табл. 2).

После проведенного лечения отношение Е/А возрастало на 39,7% ( $p < 0,05$ ) и практически нормализовалось благодаря повышению Е на 21,2% ( $p < 0,05$ ). Эффективность терапии с добавлением лизиноприла в отношении коррекции диастолической дисфункции ЛЖ может быть связана не только со снижением ИММЛЖ, но и с другими механизмами действия, в частности, со снижением коллагенообразования в интерстиции и ремоделирования сосудов [23].

В последние годы оценка КЖ становится предметом клинического интереса научных исследований, критерием назначения или коррекции применения лекарственных средств [24, 25]. Дефицит эстрогенов, развивающийся в период менопаузы, ведет к появлению различных вазомоторных симптомов, урогенитальных расстройств, а в долгосрочной перспективе – к ССЗ и остеопорозу.

Все эти нарушения и заболевания отрицательно воздействуют на КЖ женщин. Изучение интегрального показателя КЖ позволяет осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и при необходимости – вносить коррективы в лечебный процесс. Оценка КЖ, выполненная пациентом, является важным показателем его общего состояния. Данные о КЖ, наряду с информацией, полученной при осмотре больного, позволяют составить более полную и объективную картину болезни. В данном исследовании через 6 месяцев терапии анализ КЖ по данным Миннесотского опросника показал существенное улучшение по сравнению с исходными данными (с  $42,6 \pm 1,53$  до  $31,3 \pm 1,67$  баллов;  $p < 0,01$ ).

Через 6 месяцев лечения отмечена положительная динамика ММИ, отражающего весь симптомокомплекс менопаузальных расстройств в баллах. Так, общий ММИ уменьшился на 19,8% ( $p > 0,05$ ). При этом улучшение наблюдалось в основном вследствие снижения нейровегетативного симптомокомплекса – 6,9 балла ( $p < 0,05$ ). На фоне достижения целевого уровня АД и улучшения клинического течения ХСН зарегистрировано снижение частоты наиболее характерных жалоб: «приливов» жара, потливости, покраснения кожи, нарушений сна, головокружения, головной боли. Следует отметить, что на фоне лечения увеличилось число больных с более легким течением КС (ММИ 12–34 балла). Тяжелая степень КС к концу периода наблюдения не отмечена.

Таким образом, механизмы развития ХСН у женщин в ранний постменопаузальный период определяются в основном диастолической дисфункцией при сохраненной сократительной способности миокарда ЛЖ. Длительная терапия с добавлением лизиноприла (в данном случае Витоприл, STADA) у женщин с начальной стадией ХСН и менопаузальным синдромом является рациональной и эффективной терапией, способствующей стабилизации суточного профиля АД, оказывающей благоприятное влияние на вариабельность АД, значительно улучшающей структурно-функциональные характеристики миокарда ЛЖ, повышающей КЖ больных, наряду с хорошим профилем безопасности и переносимости.

### Литература

1. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – К.: Морион, 2002. – 136 с.
2. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute

and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (19). – P. 2388–2442.

3. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (14). – P. 1977–2016.
4. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. e25–e146.
5. Levy D., Larson M., Vasan R. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1557–1662.
6. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
7. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 260–269.
8. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомгцкая Ю.В., Подзолкова Н.М. Кардиологические аспекты менопаузы // Журнал «Сердце». – 2004. – Т. 2, №6. – С. 300–305.
9. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. e1–e90.
10. The CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1429–1435.
11. Garg R., Yusuf S., Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450–1456.
12. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. 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. – Vol. 41. – P. 1529–1538.
13. Blacher J., Raison J., Amah G. et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1998. – Vol. 12, №4. – P. 409–414.
14. Aronow W.S. Drug treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly persons // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2005. – Vol. 60 (12). – P. 1597–1605.
15. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.

Полный список литературы, включающий 27 пунктов, находится в редакции