

Глечян Ануш Михайловна

Клиническая эффективность периндоприла и его влияние на диастолическую функцию и ремоделирование левого желудочка, жесткость магистральных артерий и эндотелий – зависимую вазодилатацию у пациентов с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

14.01.05– кардиология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2012

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и в отделе новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Мареев Вячеслав Юрьевич
Саидова Марина Абдулатиповна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующая
консультативно-поликлиническим отделением
НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

Орлова Яна Артуровна

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической функциональной
диагностики факультета последипломного образования
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Васюк Юрий Александрович

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.
Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Защита состоится «__» _____ 20__ года в 13³⁰ на заседании диссертационного совета
Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ по адресу:
121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Полевая Татьяна Юльевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По последним данным более чем у половины всех пациентов с ХСН симптомы заболевания развиваются при сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ $\geq 45 - 50\%$) [Owan T.E. et al., 2006].

В России по данным исследования ЭПОХА - О - ХСН распространенность сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией (ФВ $>50\%$) составляет 56,8 % среди всех пациентов, страдающих ХСН [Мареев В.Ю. с соавт, 2006].

В основе патогенеза этой формы сердечной недостаточности лежит нарушение диастолического наполнения ЛЖ вследствие его диастолической дисфункции.

По этой причине развитие СН – ССФ в первую очередь ассоциируется с артериальной гипертонией. Поскольку известно, что артериальная гипертония является одним из основных факторов, приводящих к нарушению диастолической функции левого желудочка. По данным Фрамингемского исследования распространенность диастолической дисфункции ЛЖ в популяции составляет 16 – 19%, а среди больных артериальной гипертонией - 60% [Levi D. Et al., 1988]. 91% больных ХСН имеют в анамнезе гипертоническую болезнь. Установлено, что по сравнению с нормотониками риск развития сердечной недостаточности у гипертоников – мужчин выше в 2 раза, а у женщин - в 3 [Levi D. Et al., 1996]. Это свидетельствует о практической значимости исследования группы больных с АГ и диастолической ХСН.

Прогноз пациентов с СН – ССФ несколько лучше, чем при систолической ХСН, тем не менее, он остается весьма неблагоприятным с высокой смертностью и частотой повторных госпитализаций. Причем выживаемость пациентов с ХСН со сниженной ФВ постоянно улучшается, а у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью остается без изменений [Kenji Miyagishima et al., 2009].

Несмотря на широкую распространенность и неблагоприятный прогноз пациентов с СН – ССФ, принципы ее терапии с позиций доказательной медицины еще не разработаны. Ни один из препаратов, изученных в немногочисленных крупных исследованиях, не улучшил выживаемость больных с диастолической ХСН.

Поиск препаратов эффективных при СН – ССФ ведется в первую очередь среди лекарств традиционно применяемых при систолической ХСН. Особое место среди них занимают блокаторы РААС, в частности ИАПФ.

Известно, что гиперактивация РААС играет ключевую роль в развитии СН – ССФ [Clarkson P.V., 1994]. Что делает применение ИАПФ у этих больных обоснованным. Кроме того, в связи с отсутствием влияния терапии на прогноз больных этой категории,

имеет смысл изучить действие препаратов на звенья патогенеза диастолической СН, каковыми являются показатели ремоделирования сердца и сосудов и диастолическая дисфункция ЛЖ.

Благодаря исследованию PEP – CHF, периндоприл является наиболее изученным ИАПФ при СН – ССФ [Cleland J.G., 2006]. Прием его сопровождался улучшением ФК ХСН и снижением количества госпитализаций.

Сопоставление клинических эффектов периндоприла при СН – ССФ в сравнении с другими ИАПФ, также как сравнительный анализ их влияния на ГЛЖ, диастолическую функцию ЛЖ, артериальную жесткость и ПЗВД позволит понять роль классовых и индивидуальных свойств ИАПФ в терапии СН – ССФ и проводить более эффективное лечение этого состояния.

Цель исследования

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности ИАПФ периндоприла и его влияние на диастолическую функцию и ремоделирование левого желудочка, жесткость артериальной стенки, эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью I - III ФК и относительно сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ > 45 %).

Задачи исследования

1. Изучить влияние терапии ИАПФ, в частности периндоприлом, на клинико - функциональный статус и качество жизни пациентов с СН – ССФ I – III ФК и артериальной гипертонией.
2. Оценить динамику количества госпитализаций, числа дней нетрудоспособности и вызовов скорой помощи при терапии ИАПФ, в том числе периндоприлом, у пациентов с СН – ССФ I – III ФК и артериальной гипертонией.
3. Исследовать динамику показателей диастолической функции и ремоделирования ЛЖ при терапии ИАПФ, в особенности периндоприлом, у пациентов СН – ССФ I – III ФК и артериальной гипертонией.
4. Исследовать динамику эндотелий – зависимой вазодилатации у пациентов с артериальной гипертонией и СН – ССФ I – III ФК при лечении ИАПФ с оценкой возможных преимуществ периндоприла.
5. Оценить скорость пульсовой волны и ее динамику на фоне терапии ИАПФ, в том числе периндоприлом, у пациентов с АГ и СН – ССФ I – III ФК.
6. Оценить антигипертензивный эффект и безопасность терапии ИАПФ, в частности периндоприлом, у пациентов с артериальной гипертонией и СН – ССФ I – III ФК.

Научная новизна работы

В настоящем исследовании оценивалась клиническая эффективность длительной терапии периндоприлом в сравнении с другими ИАПФ у пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией и артериальной гипертонией. Впервые у данной категории пациентов комплексно изучалось влияние ИАПФ, в частности периндоприла, на показатели ремоделирования сердца и сосудов и диастолическую функцию ЛЖ, в оценке которой использовалась тканевая миокардиальная доплерэхокардиография. Эти показатели являются не только звеньями в патогенезе СН – ССФ, но и определяют тяжесть клинической картины.

Показано, что терапия ИАПФ приводит к улучшению клинико – функционального статуса пациентов с СН – ССФ, при этом прием периндоприла сопровождается более выраженным приростом толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни.

Продемонстрировано, что терапия периндоприлом равно как и другими ИАПФ уменьшает процессы ремоделирования ЛЖ и улучшает диастолическую функцию ЛЖ.

Подтверждена высокая эффективность ИАПФ в контроле артериальной гипертонии, однако такие показатели поражения сосудистой стенки при АГ как артериальная жесткость и эндотелиальная дисфункция значительно улучшаются преимущественно при использовании периндоприла, что, вероятно, связано с его большей тканевой специфичностью.

Показано, что терапия периндоприлом как и другими представителями класса ИАПФ обладает равной высокой безопасностью при лечении больных с СН – ССФ.

Практическая значимость работы

Результаты исследования говорят о возможности безопасного применения ИАПФ для улучшения клинического состояния пациентов с СН – ССФ. Терапия ИАПФ и в наибольшей степени периндоприлом сопровождается более выраженным улучшением клинико – функционального статуса этой категории больных.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии на диастолическую функцию ЛЖ, ремоделирование сердца, артериальную жесткость и эндотелиальную дисфункцию ИАПФ, в том числе периндоприла. Самостоятельное прогностическое значение этих показателей, а также их роль в развитии и клинической картине СН – ССФ, делает обоснованным использование препаратов с подтвержденным положительным влиянием на них и дает возможность проводить патогенетическое обоснованное лечение ИАПФ и, в особенности, периндоприлом.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделов заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, научно-консультативного и отдела новых методов диагностики Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась 22 июня 2012 года на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 14 цветных рисунков и 21 таблицу. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 156 источника, в том числе 17 – отечественных и 149 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, научно – консультативного отдела и ультразвуковой лаборатории отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

В исследование включены 98 пациентов с артериальной гипертонией 1 – 2 степени и СН - ССФ I – III ФК. Диагноз сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией ставился на основании алгоритма, рекомендованного Европейским обществом кардиологов 2007г и ОССН – ВНОК (2009).

Критериями включения в исследование являлись:

- Наличие артериальной гипертонии I-II степени с уровнем систолического АД 140-180 мм рт. ст.;
- Наличие хронической сердечной недостаточности I-III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA);
- ФВ ЛЖ не менее 45%;
- Письменное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- коронарная ангиопластика, проведенная менее чем за 30 дней до исследования;

- операция АКШ (МКШ) в анамнезе;
- нестабильная стенокардия;
- наличие гемодинамически значимых желудочковых или наджелудочковых нарушений ритма, в т.ч. мерцательной аритмии, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада I - III степени;
- декомпенсированная ХСН III и ХСН IV ФК;
- хроническое легочное сердце;
- гемодинамически значимые клапанные поражения (стенозы и недостаточность);
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- вторичная артериальная гипертензия (вазореальная, эндокринная и др.);
- нарушение функции почек (креатинин плазмы > 260 мкмоль/л);
- некоррегированные электролитные нарушения (K^+ < 3,5 ммоль/л и >5,5 ммоль/л);
- противопоказания к назначению ИАПФ;
- сахарный диабет 1 типа и инсулинзависимый, некомпенсированный сахарный диабет 2 типа;
- онкологические заболевания;

Ниже приведена клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в соотношении 2:1 в группы лечения периндоприлом или любым другим ИАПФ (таблица 1).

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики пациентов в исследуемых группах.

Характеристики пациентов	Вся исследуемая группа (n= 98)	Контроль (другие ИАПФ) (n=31)	Периндоприл (n=67)	p
Пол (м/ж), % (n)	40(39)/60 (59)	39 (12)/61 (19)	40(27)/60 (40)	0,88
Возраст, лет	61 (\pm 10,59)	62 (\pm 10,84)	61 (\pm 10,64)	0,67
ФК ХСН, % (n)	1 39 (38)	45 (14)	36 (24)	0,08
	2 46 (45)	52 (16)	43 (29)	
	3 15 (15)	3 (1)	21 (14)	
ИБС, % (n)	62 (61)	71 (22)	58 (39)	0,22
ПИКС, % (n)	40 (39)	45 (14)	37 (25)	0,46
Степень АГ, % (n)	1 12 (12)	6 (2)	15 (10)	0,23
	2 88 (86)	94 (29)	85 (57)	
Сахарный диабет 2 типа, % (n)	19 (19)	23 (7)	18 (12)	0,59
Курение, % (n)	9 (9)	16 (5)	6 (4)	0,11
ИМТ ($кг/м^2$)	29 (\pm 4,9)	30 (\pm 4,9)	29 (\pm 4,8)	0,45
длит. ХСН (годы)	4 (\pm 3)	4 (\pm 3,1)	4(\pm 3)	0,44
длит. АГ (годы)	12 (\pm 1,1)	16 (\pm 2)	13 (\pm 1,2)	0,15

Дизайн исследования

Исследование было открытым, рандомизированным, сравнительным и проспективным. Дизайн исследования представлен на рис. 1

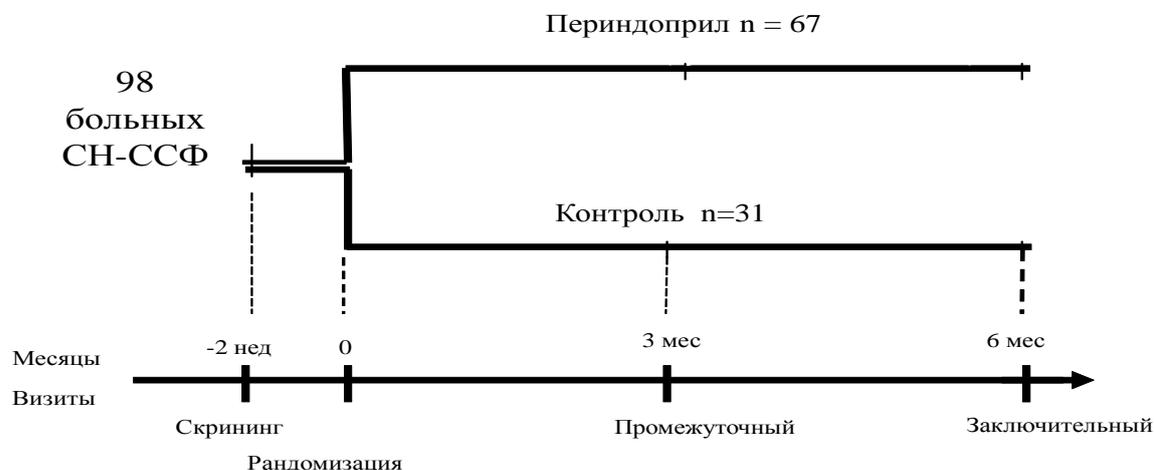


Рисунок 1. Дизайн проведенного исследования

Пациенты, включенные в исследование, были клинически стабильны и находились на стандартной терапии ХСН и АГ не менее 2 недель. Если на момент скрининга пациент принимал препараты из группы ИАПФ или АРА II, то проводилась отмена препарата не менее чем за 2 недели до включения пациента в исследование. Не допускался прием АРА II, прямых ингибиторов ренина и антагонистов альдостерона в обеих группах исследования.

Период наблюдения составил 6 месяцев. Обследование пациентов проводилось при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 месяца и на заключительном визите.

Пациенты были рандомизированы слепым методом (соотношение 2 : 1) в 2 группы наблюдения:

- I группа (основная) состояла из 67 пациентов, принимавших периндоприл; Пациентам основной группы к проводимой стандартной терапии был назначен периндоприл в дозе 8 мг/сут, при появлении нежелательных явлений и/или снижении АД, доза препарата могла быть снижена. В итоге 90% пациентов сохранили оптимальную дозу периндоприла.
- II группа (контрольная) состояла из 31 пациента, которые принимали любые ИАПФ, причем дозы препаратов титровались, для достижения оптимального, по мнению лечащих врачей, эффекта.

Терапия ИАПФ в контрольной группе представлена в таблице 2.

Таблица 2. Терапия ИАПФ в контрольной группе.

Препарат	Количество пациентов, % (n)	Средняя доза, мг	% дозы от оптимальной по исследованиям при ХСН
Фозиноприл	38,71 (12)	18,64	93,2 (FEST)
Эналаприл	32,26 (10)	14,72	81,8 (SOLVD)
Рамиприл	16,13 (5)	11,25	86,5 (AIREX)
Лизиноприл	9,68 (3)	12,5	90,6 (ATLAS)
Моэксприл	3,23 (1)	7,5	75 (от максимума)

Как видно из таблицы, дозы ИАПФ были адекватными и близкими к оптимальным, использовавшимся в успешных исследованиях по лечению ХСН.

Сопутствующая терапия в обеих группах наблюдения не различалась (таблица 3).

Таблица 3. Сопутствующая терапия в исследуемых группах.

Препараты	Исследуемая популяция (n= 98)	Периндоприл (n=67)	Контроль (ИАПФ) (n=31)	p
Бета – блокаторы, % (n)	67,35 (66)	62,69 (42)	77,42 (24)	ns
Блокаторы кальциевых каналов, % (n)	24,5 (24)	26,87 (18)	19,35 (6)	
Диуретики, % (n)	55,1 (54)	52,24 (35)	61,29 (19)	
Нитраты, % (n)	17,35 (17)	19,4 (13)	12,9 (4)	
Гликозиды, % (n)	0,01 (1)	1,49 (1)	0	
Статины, % (n)	75,6 (74)	74,07 (50)	78,57 (24)	
Антиагреганты, % (n)	68,29 (67)	63,0 (42)	78,6 (24)	

Методы исследования

Всем пациентам при включении в исследование и в период наблюдения проводили следующее контрольное обследование.

Оценка клинического состояния больных проводилась на основании определения функционального класса (ОССН, 2002), данных 6-ти минутного теста ходьбы, шкалы оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС).

Оценка качества жизни больных проводилась с применением опросника качества жизни Миннесотского Университета (MLHFQ) и госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS).

Биохимическое исследование включало определение уровня K^+ , Na^+ , креатинина, общего холестерина, глюкозы крови, скорости клубочковой фильтрации (с использованием формулы Кокрофта) и уровня протеинурии; ЭКГ.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Vivid 7 (GE Medical Systems, США),

оснащённой специальным пакетом программ для записи и обработки изображений в режиме тканевого доплера (Echopac, GE).

В В-режиме оценивались объёмы ЛЖ, с расчётом фракции выброса (ФВ) в процентах. За нарушение систолической функции принимали уровень ФВ ЛЖ менее 45%, подсчитанный методом двумерной ЭхоКГ по формуле Simpson. Вычислялся максимальный объем ЛП в систолу в биплановом режиме. Определялись масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ в М - режиме.

В оценке диастолической функции ЛЖ при эхокардиографическом исследовании, согласно рекомендациям европейской ассоциации специалистов по эхокардиографии и американского общества эхокардиографистов (2005г), использовались показатели трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме, параметры глобальной диастолической функции ЛЖ по данным ТМД, также оценивался объем левого предсердия (Е, А, Е/А, DT, IVRT, $e'_{\text{бок. стенки}}$, $e'_{\text{МЖП}}$, $e'_{\text{среднее}}$, E/e' , $T_{E-e'}$).

Суточное мониторирование АД проводили на аппарате AND (Япония). Процедуру начинали в 9-10 часов утра и продолжали в течение 24 часов.

Анализировались следующие данные: средние показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД) за сутки, в дневное и ночное время суток. Для оценки суточного ритма АД определялась степень снижения ночного АД или суточный индекс (СИ), который высчитывался отдельно для САД и для ДАД и рассчитывался по формуле: $СИ = (АД \text{ день} - АД \text{ ночь}) \times 100\% / АД \text{ день}$. Среди показателей динамики АД в утренние часы оценивались: величина утреннего подъема САД и ДАД (ВУП), скорость утреннего подъема САД и ДАД (СУП), максимальные цифры систолического и диастолического АД в утренние часы, индекс утренних часов (ИУЧ). Рассчитывались нагрузочные индексы: нагрузка давлением САД, ДАД и ПАД за сутки, дневное и в ночное время суток; индекс времени САД и ДАД.

Скорость пульсовой волны определялась феморально – каротидным способом на приборе Sphygmocor (Atcor, Australia).

СПВ определялась по времени задержки пульсовой волны между сонной артерией и бедренной артерией. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производилось за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки.

Метод оценки функции эндотелия включал в себя исследование поток-зависимой (ПЗВД) плечевой артерии по методу, описанному Celermajer D.S. с соавторами. Работа была проведена на ультразвуковой системе ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной линейным датчиком с частотой 7.0 МГц и встроенным блоком мониторинга ЭКГ.

Диаметр плечевой артерии оценивали исходно, через 60 сек и 90 сек после декомпрессии манжеты, расположенной проксимальнее датчика.

Поток-зависимая вазодилатация ПА (ПЗВД) вычислялась по формуле:

$$\text{ПЗВД} = \{(D_{\text{реакт.гип.}} - D_{\text{исх}}) / D_{\text{исх}}\} \times 100\%$$
, где $D_{\text{реакт.гип.}}$ - максимальный диаметр плечевой артерии через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты, $D_{\text{исх}}$ - исходный диаметр плечевой артерии.

Статистический анализ данных осуществлялся в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System). Критические значения уровня значимости принимали равными 5%. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm s$ или $(\pm s_x)$, где M – среднее, s – стандартное отклонение, s_x – стандартная ошибка среднего и $Me (lq; uq)$, где Me – медиана, $(lq; uq)$ – межквартильный размах (25; 75).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинического состояния и толерантности к физической нагрузке в исследуемых группах за период наблюдения

За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено статистически значимое улучшение клинико-функционального состояния пациентов в обеих группах практически по всем оцениваемым параметрам, с некоторым преимуществом показателей у пациентов, находившихся на терапии периндоприлом.

Полученные результаты полностью согласуются с данными ряда обсервационных и проспективных исследований, в которых терапия ИАПФ сопровождалась улучшением клинического состояния пациентов с СН – ССФ [David J. Holland et al., 2011].

Исходно пациенты группы периндоприла были значимо клинически тяжелее, чем пациенты контрольной группы по показателям теста 6-ти минутной ходьбы ($p < 0,034$) и данным ШОКС ($P < 0,045$).

Статистически значимая положительная динамика теста 6 - ти минутной ходьбы и баллов по ШОКС была выявлена в обеих группах уже через 3 месяца наблюдения. И эта тенденция сохранялась к концу исследования (рис. 2 и 3).

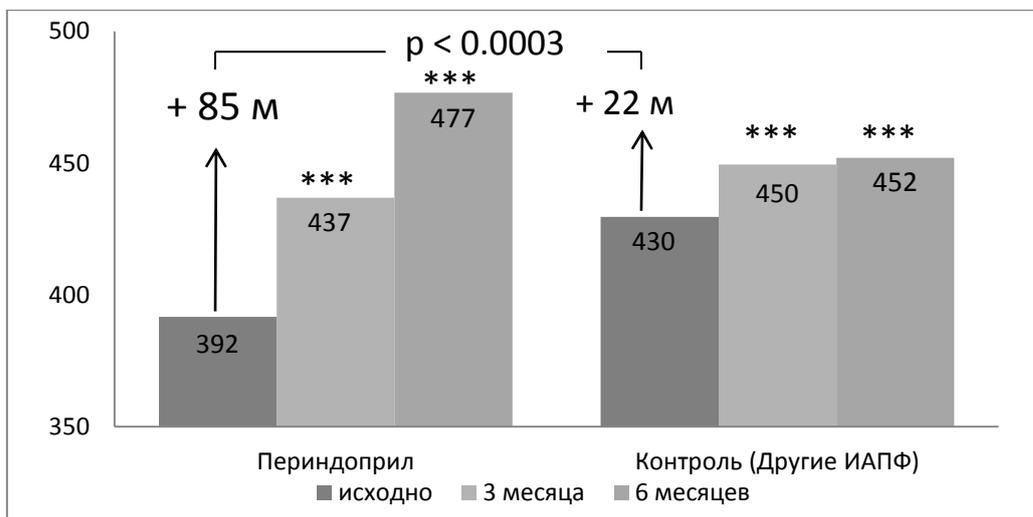


Рис 2. Динамика теста 6-ти минутной ходьбы в исследуемых группах.

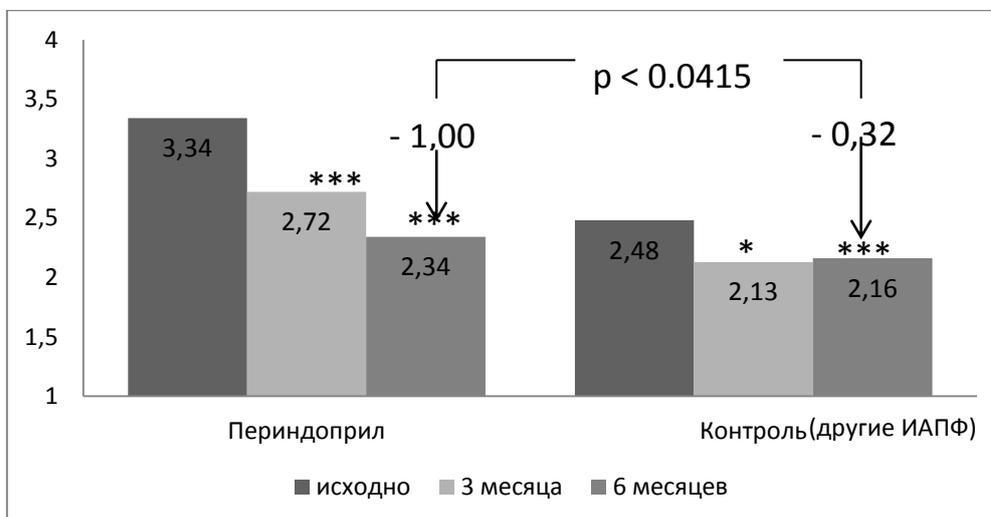


Рис 3. Динамика баллов по ШОКС в исследуемых группах.

У пациентов, принимающих периндоприл, к концу исследования отмечалось статистически значимое увеличение пройденной дистанции на 85 м и наблюдался относительно равномерный прирост дистанции на 53% и 47% каждые 3 месяца от момента лечения. В контрольной группе наибольший прирост дистанции 6-ти минутной ходьбы - 88,6% был отмечен в первые 3 месяца лечения, а общий прирост дистанции ходьбы был достоверно меньше - 22,29 м ($P < 0,001$). При межгрупповом анализе эти различия были статистически значимыми ($p < 0,0003$).

Сходные изменения наблюдались при оценке динамики баллов по ШОКС.

В группе, лечившейся периндоприлом, за период наблюдения количество баллов по ШОКС снизилось на 1 ($p < 0,001$), а в контрольной группе - на 0,32 ($p < 0,01$). Разница между группами также была статистически значимой ($p < 0,0415$).

Динамика показателей качества жизни пациентов

По исходным показателям качества жизни (MLHFQ и HADS) не было статистически значимых различий между группами.

Значимая положительная динамика количества баллов Миннесотского опросника в исследуемых группах выявлена уже через 3 месяца, и эта тенденция сохранялась до конца наблюдения (таблица 4).

Аналогичные изменения наблюдались по HADS. Так, в обеих группах выявлено положительное влияние лечения на уровень тревоги у пациентов, что отразилось в снижении баллов, подсчитанных по шкале тревоги. При этом в группе периндоприла статистически значимые изменения наблюдались с 3 месяца исследования, а в контрольной группе – только к концу наблюдения.

Статистически значимые изменения шкалы депрессии наблюдались только в группе периндоприла к концу исследования.

Таблица 4. Динамика количества баллов Миннесотского опросника качества жизни и госпитальной шкалы депрессии и тревоги.

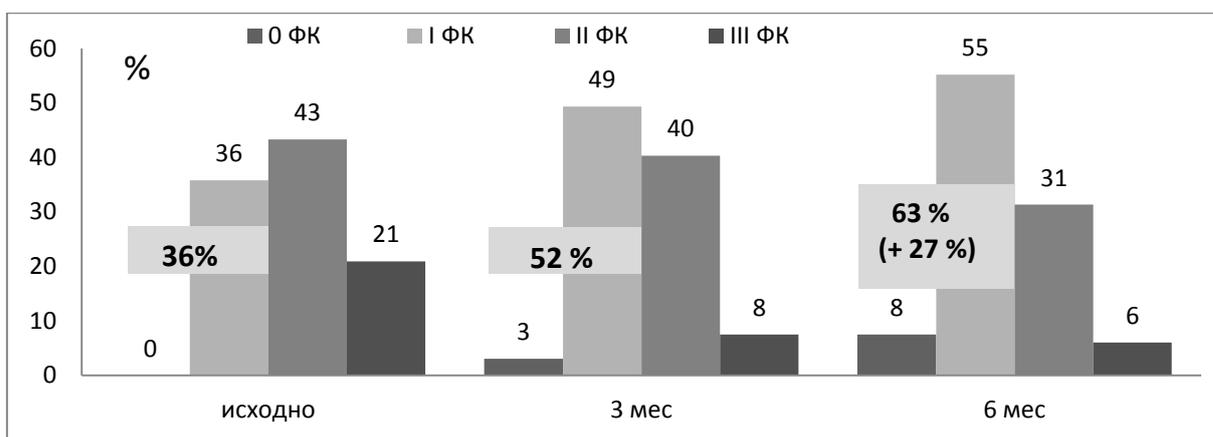
		Баллы Миннесотского опросника	Баллы шкалы тревоги	Баллы шкалы депрессии
Контроль (Другие ИАПФ) (n=31)	исходно	41 ($\pm 13,9$)	8,39($\pm 3,29$)	7,26($\pm 2,95$)
	3 месяца	39 ($\pm 13,1$)*	7,93($\pm 3,97$) ^{ns}	7,1($\pm 2,55$) ^{ns}
	6 месяцев	35 ($\pm 12,4$)**	7,29($\pm 3,52$)**	6,68($\pm 2,21$) ^{ns}
Периндоприл (n=67)	исходно	43 ($\pm 15,5$)	7,57($\pm 3,19$)	6,46($\pm 2,86$)
	3 месяца	35 ($\pm 13,6$)***	6,76($\pm 3,19$)**	5,9($\pm 3,27$) ^{ns}
	6 месяцев	34 ($\pm 14,3$)***	6,22($\pm 3,03$)***	5,21($\pm 2,78$)***
P между группами		0,14	0,67	0,18
Данные представлены в виде M \pm s, где M – среднее, s – стандартное отклонение. P>0,05 – ns; * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001				

Динамика функционального класса сердечной недостаточности

Улучшение ФК ХСН было отмечено в обеих группах уже через 3 месяца наблюдения. К концу исследования положительная динамика сохранялась (рис 4).

Наиболее выраженная положительная динамика ФК ХСН определялась в основной группе, в которой количество пациентов с 0 и I ФК ХСН возросло с 36 % до 63 % (на 27%). В контрольной группе количество пациентов с 0 и I ФК ХСН увеличилось в общей сложности лишь на 10 % (с 45 % до 55%).

Периндоприл



Контроль (другие ИАПФ)

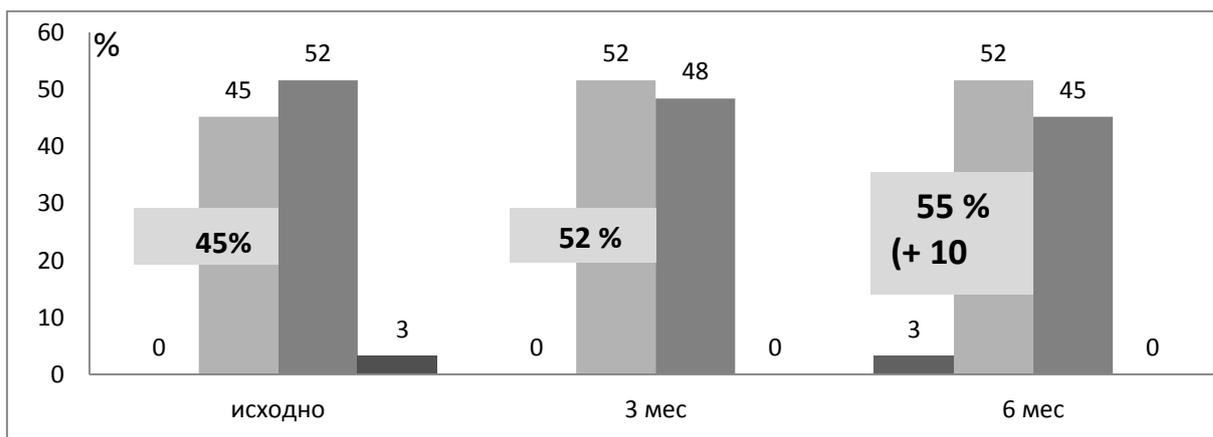


Рис 4. Динамика функционального класса ХСН в исследуемых группах.

Динамика количества госпитализаций, числа дней нетрудоспособности и вызовов скорой помощи.

Улучшение клинико – функционального статуса пациентов сопровождалось снижением количества дней нетрудоспособности, числа вызовов скорой помощи и числа госпитализаций (таблица 5).

Таблица 5. Динамика количества госпитализаций, числа дней нетрудоспособности, числа вызовов 03

		Число дней нетрудоспособности	Число госпитализаций	Число вызовов 03
Контроль (n=31) (Другие ИАПФ)	исходно	0,16(±0,16)	2,06(±2,06)	0,1(±0,1)
	3 мес	0,5(±0,24) ^{ns}	0 ^{ns}	0,3(±0,17) ^{ns}
	6 мес	0,13(±0,13) ^{ns}	0 ^{ns}	0,19(±0,12) ^{ns}
Периндоприл (n=67)	исходно	1,16(±0,13)	1,24(±0,52)	0,15(±0,06)
	3 мес	0,04(±0,04)**	0**	0,06(±0,06) ^{ns}
	6 мес	0,03(±0,03)**	0**	0,01(±0,01)**

Данные представлены в виде $M \pm s_x$, где M – среднее, s_x – стандартная ошибка среднего
 $P > 0,05$ - ns, $P < 0,01$ - **

$P_{\text{межгрупповое}} > 0,05$ по всем показателям

Эти изменения были статистически значимыми в группе периндоприла, однако при сравнении с группой пациентов, принимавших другие ИАПФ, значимой разницы выявлено не было. Результаты проведенного исследования полностью согласуются с данными наиболее крупного исследования (PER – CHF), продемонстрировавшего снижение частоты госпитализаций и койко – дней при терапии периндоприлом.

Динамика показателей суточного мониторирования АД

При оценке исходных параметров суточного мониторирования АД (СМАД) статистически значимых различий между группами не выявлено. Все показатели СМАД свидетельствовали об умеренной артериальной гипертонии у пациентов обеих групп.

За 6 месяцев наблюдения в обеих группах выявлена значимая ($p < 0,05$) положительная динамика, выражающаяся в снижении усредненных показателей систолического, диастолического и пульсового АД на протяжении суток, в активное и в ночное время суток (таблица 6, рис. 5). Степень снижения АД в обеих группах наблюдения была одинаковой, при статистическом анализе межгрупповых различий в динамике АД не выявлено.

Таблица 6. Динамика усредненных показателей и нагрузочных индексов СМАД.

Показатели СМАД	Контроль (Другие ИАПФ) (n = 31)		Периндоприл (n = 67)		P межгруппое
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев	
САД _{24ч} (мм рт.ст.)	137 (±10,3)	125 (±12,1)***	134 (±11,1)	125 (±13,1)***	0,44
ДАД _{24ч} (мм рт.ст.)	83 (±8,2)	78 (±10,1)*	80 (±9,7)	76 (±7,3)***	0,97
ПАД _{24ч} (мм рт.ст.)	55 (±8,2)	49 (±10,2)*	54 (±9,0)	50 (±9,9)**	0,76
САД _д (мм рт. ст.)	141 (±11,0)	128 (±11,9)***	139 (±11,3)	128(±14,9)***	0,64
ДАД _д (мм рт.ст.)	86 (±7,9)	81 (±9,7)*	84 (±9,6)	79 (±8,0)***	0,97
ПАД _д (мм рт.ст.)	56 (±9,1)	50 (±10,6)*	55 (±9,1)	50 (±8,9)***	0,68
САД _н (мм рт.ст.)	125 (±11,8)	116 (±14,7)***	122 (±18,7)	116 (±15,1)**	0,53
ДАД _н (мм рт.ст.)	75 (±10,4)	70 (±10,7) ^{ns}	73 (±9,3)	68 (±8,0)**	0,94
ПАД _н (мм рт.ст.)	51 (±7,1)	47 (±8,4)*	52 (±9,8)	48 (±9,9)**	0,99
САД _у (мм рт. ст.)	129 (±14,5)	121(±16,1)***	127(±12,4)	119(±20,7)***	0,86
ДАД _у (мм рт. ст.)	82(±11,9)	77(±11,5) ^{ns}	77(±9,7)	72(±10,9)***	0,88
ИВ САД (%)	55(±4,5)	28 (±6,8)***	49(±3,6)	26(±3,4)***	0,19
ИВ ДАД (%)	38(±4,4)	26 (±5,1) ^{ns}	33(±3,5)	18(±2,8)***	0,14
Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – стандартное отклонение. ns - 0,05<P<0.1; *- P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001					

При сравнении исходных показателей суточного ритма и утренней динамики АД значимых различий между группами не наблюдалось. В обеих группах суточный профиль АД у пациентов не был нарушен: суточный индекс САД и ДАД находился в пределах нормальных значений – 10 – 20 % и составил в контрольной группе 10,47 %, а в группе периндоприла – 11, 28%. Среди показателей динамики АД в утренние часы статистически

значимо изменились только САД и ДАД в утренние часы в исследуемых группах, разницы между группами в динамике этих показателей также не выявлено.

Оценивались также нагрузочные индексы артериальной гипертензии, такие как индекс времени САД и ДАД (%), нагрузка давлением САД, ДАД, ПАД за 24 ч, в течение дня и ночи. Статистически значимо улучшились только индексы времени САД и ДАД в основной группе и индекс времени САД в контрольной группе, изменения были сопоставимы.

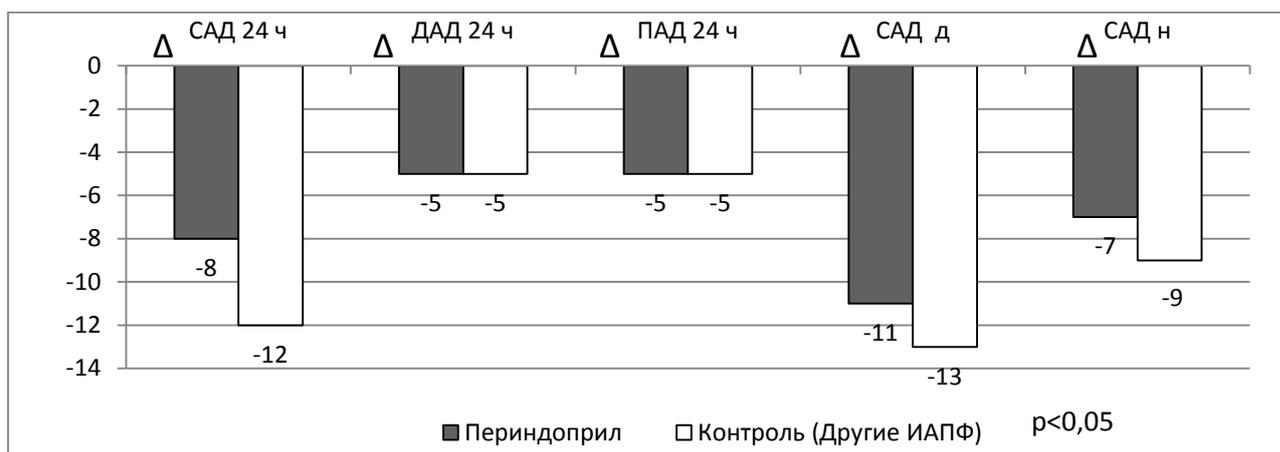


Рисунок 5. Динамика усредненных показателей СМАД в группах исследования

Таким образом, в обеих группах наблюдения медикаментозная терапия в равной степени снижала все оцениваемые показатели СМАД.

Динамика показателей ремоделирования ЛЖ.

В крупных эпидемиологических исследованиях было убедительно показано, что гипертрофия ЛЖ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что отрицательное прогностическое значение имеет не только наличие ГЛЖ, но и тип ремоделирования ЛЖ, возникающий под влиянием того или иного патологического гемодинамического фактора. Кроме того, ремоделирование ЛЖ способствует развитию диастолической дисфункции ЛЖ, лежащей в основе СН – ССФ. В связи с этим попытка терапевтического воздействия на вышеназванные патологические состояния у пациентов с диастолической СН представляется очень важным. С этой целью широко применяют ИАПФ. Их способность снижать степень ГЛЖ и препятствовать ремоделированию ЛЖ известна давно.

По данным мета - анализа [Klingbeil A et al., 2003] ИАПФ на 10 % снижают ИММЛЖ у пациентов с артериальной гипертонией.

В настоящем исследовании, как и ожидалось, терапия периндоприлом и другими ИАПФ сопровождалась статистически значимым снижением ИММЛЖ на 8 г/м² (p<0.001) и 4 г/м²

($p < 0.06$) соответственно. Однако, при сравнении между группами статистически значимой разницы в динамике массы миокарда ЛЖ не выявлено (таблица 7).

Сравнение периндоприла + индапамида с другим ИАПФ (эналаприлом) по влиянию на ИММЛЖ проводилось в исследовании PISCHEL [Dahlof B. Et al., 2004]. В нем участвовали пациенты с артериальной гипертонией и подтвержденной на ЭхоКГ ГЛЖ. В группе периндоприл/индапамид ИММЛЖ снизился на 14,4 г/м² по сравнению с 4,8 г/м² в группе эналаприла ($p < 0,0001$), что близко к результатам нашего исследования.

Таблица 7. Динамика ИММ ЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Показатель	Контроль (другие ИАПФ) (n=31)		Периндоприл (n=67)		P между группами
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	
ИММ ЛЖ(г/м ²)	107 (±30)	103(±31) ^{p<0.06}	110(±40)	102(±38) ^{p<0.001}	ns
Относительная толщина стенок ЛЖ	0,41 (±0,09)	0,40(±0,09) ^{p<0.05}	0,40(±0,06)	0,39 (±0,06) ^{ns}	
Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – стандартное отклонение.					

Деление на типы ремоделирования в настоящем исследовании осуществлялось согласно совместным рекомендациям американского общества по эхокардиографии и европейской ассоциации по эхокардиографии 2005г с использованием в расчетах относительной толщины стенок ($ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$) и ИММЛЖ.

За период наблюдения характер изменений типов ремоделирования в обеих группах был одинаковым. Это выразилось в том, что увеличение количества пациентов с благоприятными типами ремоделирования (нормальная геометрия + концентрическое ремоделирование) в обеих группах составило 10% (рис 6).

Относительная толщина стенок в обеих группах исследования исходно находилась в пределах нормальных значений ($< 0,42$) и за период наблюдения уменьшилась. В группе периндоприла ОТС уменьшилась с 0,40 до 0,39, а в контрольной группе - с 0,41 до 0,40, однако статистически значимыми были только изменения в группе контроля (таблица 7).

КДО и КСО у пациентов обеих групп также соответствовали нормальным значениям (таблица 8). Что касается изменения объемов сердца, то статистически значимо уменьшился только КСО на 4,33 мл ($P < 0,05$) в группе периндоприла.

Изменения со стороны ФВ ЛЖ в обеих группах наблюдения были незначительными, хоть и высоко достоверными ($p < 0.01$). У пациентов, принимавших периндоприл,

отмечено повышение фракции выброса на 1,29%, в контрольной же группе, где пациенты лечились другими ИАПФ, показатель улучшился на 1,09%.

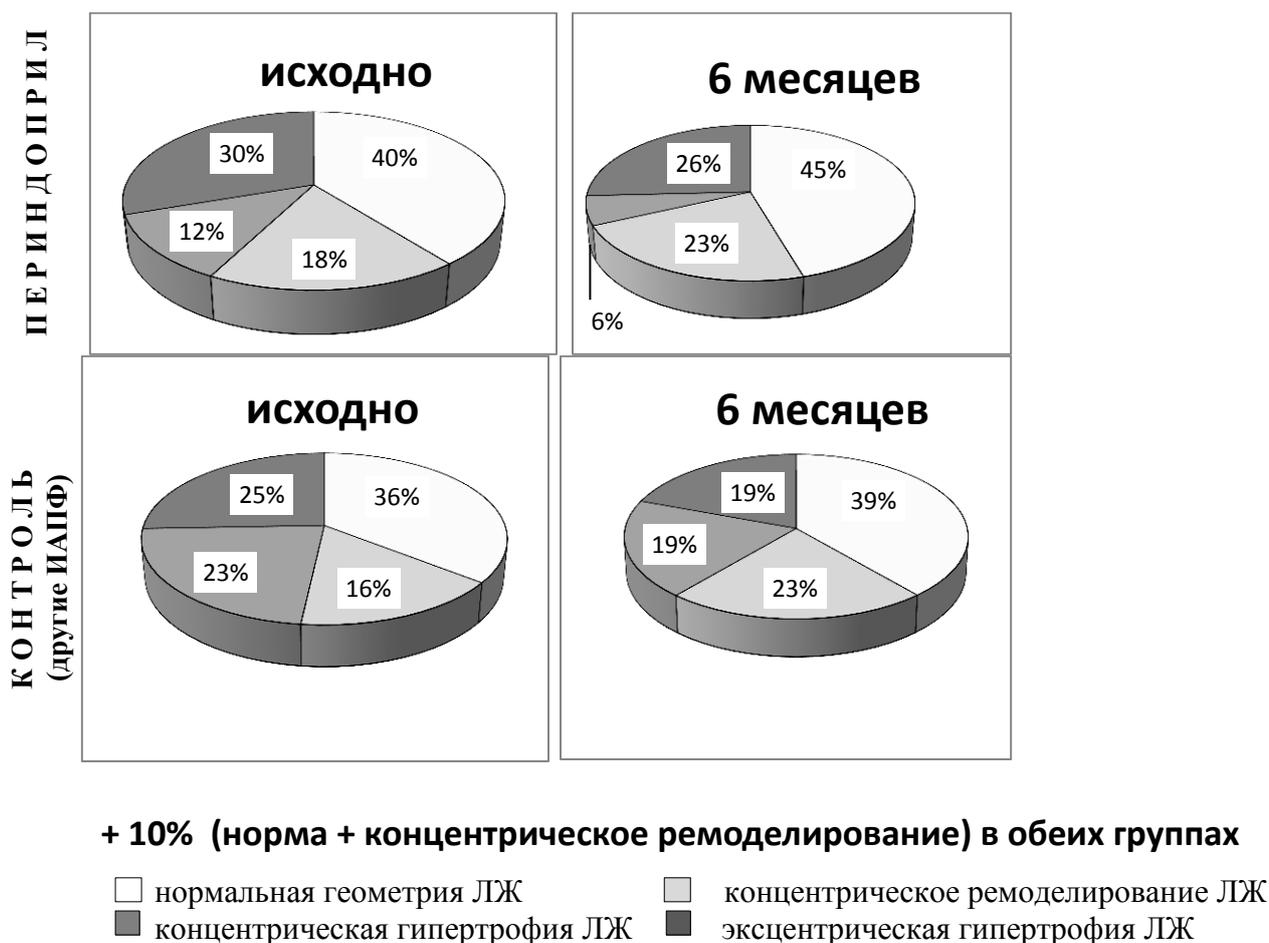


Рис 6. Динамика типов ремоделирования в исследуемых группах.

Полученные в исследовании результаты полностью согласуются с литературными данными. Во множестве крупных проспективных рандомизированных исследований доказана способность ИАПФ предотвращать развитие дилатации полостей ЛЖ и снижать массу миокарда ЛЖ (SAVE, GISSI-3, SOLVD, AIRE). Исследование PREAMI показало, что терапия периндоприлом препятствует развитию ремоделирования ЛЖ у пациентов пожилого возраста после инфаркта миокарда, не осложненного нарушением систолической функции сердца [R. Ferrari et al., 2006].

Таким образом, в проведенном исследовании медикаментозное лечение в обеих группах в равной степени улучшало показатели ремоделирования ЛЖ и снижало его массу миокарда. Скорее всего, это связано с одинаковым антигипертензивным эффектом, достигнутым в исследуемых группах. Так как известно, что в основе развития гипертрофии ЛЖ и различных типов его ремоделирования лежит именно гемодинамическая перегрузка и механический стресс на кардиомиоциты, а гиперактивация РААС в данном случае играет вторичную роль [Kent R et al., 1996],

[Овчинников А.Г. с соавт, 2008]. Некоторое преимущество периндоприла по влиянию на ремоделирование сердца над другими ИАПФ не достигало статистически значимых различий.

Таблица 8. Динамика объемов ЛЖ и ФВ в сравниваемых группах на фоне лечения.

Группы		КДО (мм ³)	КСО (мм ³)	ФВ (%)
Контроль (Другие ИАПФ) (n=31)	исходно	134,2(±52,8)	62,7(±34,3)	55,8(±9,8)
	6 мес	134,5(±53,0) ^{ns}	61,8(±39,2) ^{ns}	56,9(±10,1)**
Периндоприл (n=67)	исходно	139,9(±72,1)	61,6(±31,8)	56,5(±8,7)
	6 месяцев	135,2(±78,9) ^{ns}	57,3(±30,6)*	58,2(±8,4)**
Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – стандартное отклонение. P>0.05 - ns; P<0.05 - *; P<0.01 - ** P _{между группами} >0,05 по всем показателям				

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ

Исходные показатели тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии, трансмитрального кровотока, объемов ЛП не различались между группами.

При оценке динамики показателей трансмитрального потока статистически значимо увеличилось только соотношение E/A в группе пациентов, принимавших периндоприл. В контрольной группе изменения показателя были недостоверными. Скорость раннего диастолического наполнения (E), исходно низкая, за период наблюдения несколько повысилась в обеих группах исследования, однако эти изменения также были незначимыми (таблица 9).

Таблица 9. Динамика показателей трансмитрального кровотока в исследуемых группах.

Показатель	Периндоприл (n = 67)		Контроль (Другие ИАПФ) (n = 31)		P _{межгрупп}
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев	
E, (см/с)	58 (±27)	60 (±29) ^{p=0.27}	72 (±18)	90(±23) ^{p=0.78}	0,15
E/A	0,89(0,75; 1,18)	0,93(0,80;1,18) ^{p=0.05}	1,0(0,7; 1,0)	0,9 (0,7;1,0) ^{p=0.81}	0,12
Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – стандартное отклонение или Me (lq; uq), где Me – медиана, (lq; uq) – межквартильный размах.					

Диастолическая функция левого желудочка по данным тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии оценивалась у 21 пациента.

Положительная динамика показателей тканевого миокардиального доплера и соотношения E/e' в исследовании была более выражена (таблица 10).

В группе лечения периндоприлом статистически значимо улучшились следующие показатели диастолической функции сердца:

Повысилась скорость быстрого наполнения ЛЖ от фиброзного кольца митрального клапана со стороны межжелудочковой перегородки (e'мжп) на 1,1 см/с (p<0.05); а также усредненного показателя скорости быстрого наполнения ЛЖ от фиброзного кольца митрального клапана - e'средней на 0,7 см/с (p<0.05); Уменьшилось соотношение трансмитрального показателя E к тканевому доплеровскому параметру e' - E/e'мжп с 16,5 до 13,1 (P<0.05) и соотношение E/e'cp с 14,2 до 12,5 (p<0.05);

Появилась тенденция к снижению соотношения E/e'бок. ст. с 13,6 до 12,6 (0.05<p<0.1);

В контрольной группе статистическая значимость изменений не достигнута ни по одному из показателей ТМД, хотя положительная динамика наблюдалась по всем изучаемым параметрам. Только в отношении скорости быстрого наполнения ЛЖ от фиброзного кольца митрального клапана со стороны боковой стенки левого желудочка - e'бок. ст., выявлено ее повышение на 0,6 см/с, при этом изменения стремились к статистической значимости (0.05<p<0.1). Изменения показателей T_{E-e'} и IVRT/ T_{E-e'} в обеих группах были статистически недостоверными.

В обеих группах наблюдения выявлено уменьшение индекса объема ЛП. В группе терапии периндоприлом индекс объема ЛП снизился на 3 мл/м² (с 35 мл/м² до 32 мл/м²), изменения высоко достоверны (P<0.001), в контрольной группе также отмечалось снижение индекса объема ЛП на 4 мл/м² (с 35 мл/м² до 31 мл/м²), однако изменения были статистически недостоверны (таблица 10).

Таблица 10. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ и объема ЛП в сравниваемых группах в результате проводимой терапии

показатель	Периндоприл (n= 67)		Контроль (Другие ИАПФ) (n = 31)	
	Исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
e'мжп (см/с)	4,8 (3,7; 6,0)	5,9 (4,9; 6,8)**	4,4 (3,3; 5,5)	3,8 (3,1; 5,0) ^{ns}
e'бок.ст. (см/с)	5,8 (4,3; 6,9)	6,1 (4,9; 7,2) ^{ns}	4,8 (3,5; 6,3)	5,4 (4,4; 6,2)*
e'cp(см/с)	5,1(4,4; 6,2)	5,8 (4,8; 6,2)**	4,6 (4,5; 5,7)	4,8 (4,2; 5,6) ^{ns}
E/e'мжп	16,5 (11,3; 18,4)	13,1 (9,9; 15,7)**	17,4 (12,0; 22,7)	17,0 (15,0; 25,8) ^{ns}
E/e'бок.ст	13,6 (10,2; 14,5)	12,6 (9,7; 12,89) *	15,8 (11,3; 24,9)	13,5 (12,4; 15,5) ^{ns}
E/e'cp	14,2 (10,5; 16,8)	12,5 (10,3; 14,5)**	14,8 (11,5; 18,5)	14,5 (12,8; 17,0) ^{ns}
Vлп (мл/м ²)	35 (31; 45)	32 (28; 41)***	35 (18; 46)	31 (21; 43) ^{ns}
T _{E-e'} (мс)	49,5 (42,25; 67)	56,5 (34,75; 121) ^{ns}	67 (40 ; 108)	42 (32; 100) ^{ns}
IVRT/ T _{E-e'}	2,3 (1,6; 2,6)	2,3 (1,0; 3,2) ^{ns}	1,9 (1,0; 2,9)	2,8 (1,1; 3,2) ^{ns}
Данные представлены в виде Me (lq; uq), где Me – медиана, (lq; uq) – межквартильный размах или M±s, где M – среднее, s – стандартное отклонение. 0.05<p<0.1-*, p<0.05 - **, P<0.001*** P>0.05 - ns P межгрупповое > 0.05 по всем показателям				

Таким образом, в настоящем исследовании в группе периндоприла отмечалось статистически значимое улучшение соотношения E/A, индекса объема ЛП и большинства

показателей диастолической функции ЛЖ по данным ТМД. В контрольной группе при лечении другими ИАПФ отмечалось улучшение индекса объема ЛП и ряда показателей диастолической функции ЛЖ по ТМД, но изменения были незначимыми. Положительная динамика по большинству оцениваемых показателей ТМД в исследовании, вероятно, свидетельствует о возможности более точного контроля за диастолической функцией ЛЖ при использовании тканевой доплерэхокардиографии.

Литературные данные о возможности улучшения диастолической функции ЛЖ при приеме ИАПФ противоречивы.

По данным метаанализа, проведенного David J. Holland с соавторами, ни одна группа препаратов, используемых в лечении СН – ССФ, в том числе ИАПФ/АРА II не улучшала диастолическую функцию ЛЖ. Однако для оценки диастолической функции ЛЖ в этом исследовании использовалось только соотношение E/A.

Однако, существует ряд исследований, доказавших обратное. В исследовании Pelà G, Pattoneri P с соавт. терапия периндоприлом сопровождалась значимым улучшением скоростей систолической (s) и диастолической (e') волн в области фиброзного кольца митрального клапана. В исследовании ADVANCE терапия комбинацией периндоприл +индапамид сопровождалась некоторым снижением темпов увеличения объема ЛП.

В исследовании Christian G. Brilla (2000) прием лизиноприла сопровождался статистически значимым увеличением сократимости ЛП и скорости раннего диастолического наполнения E, а также в укорочении IVRT ЛЖ, помимо этого отмечалось статистически значимое уменьшение объема коллагена и диаметра кардиомиоцитов.

В зависимости от характера нарушения трансмитрального кровотока все пациенты были разделены на 2 подгруппы: с легким нарушением диастолической функции ЛЖ (I тип) и тяжелым нарушением диастолической функции ЛЖ (II - III тип) (таблица 11).

Таблица 11. Динамика типов диастолической дисфункции ЛЖ.

тип ДД ЛЖ	Периндоприл (n=67)		Контроль (другие ИАПФ) (n=31)	
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев
ДФ в норме, % (n)	0	11,9 (8)	0	16,1 (5)
I тип % (n)	53,8 (36)	58,2 (39)	48,4 (15)	58,1 (18)
II - III тип, % (n)	46,2 (31)	29,9 (20)	51,6 (16)	25,8 (8)

В обеих группах исследования 50% всех больных имели I тип нарушения диастолической функции ЛЖ, половина - II и III тип ДД ЛЖ. За период наблюдения у пациентов обеих групп наблюдалось сопоставимое улучшение глобальной диастолической функции ЛЖ, что выразилось в появлении пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ и в

увеличении количества пациентов с более легким нарушением диастолической функции ЛЖ (таблицы 11).

Динамика показателей артериальной жесткости и эндотелиальной функции

Исходные значения показателей скорости пульсовой волны (СПВ), характеризующей жесткость артериальной стенки, и поток-зависимой вазодилатации, характеризующей эндотелиальную функцию, в обеих группах значимо не различались.

Улучшение скорости пульсовой волны за период исследования отмечалось в обеих группах (рис. 7). В группе пациентов, принимавших периндоприл, снижение СПВ составило 0,72 м/с и было значимым. В контрольной группе показатель снизился на 0,89 м/с, однако, изменения не достигали статистической значимости. При межгрупповом сравнении, различия в динамике СПВ оказались статистически незначимыми.

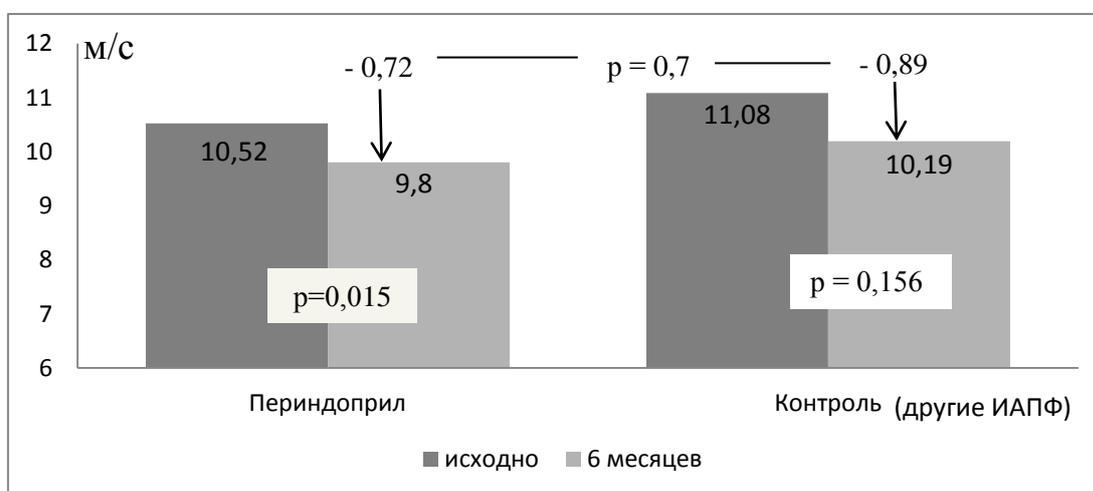


Рис 7. Динамика скорости пульсовой волны в исследуемых группах.

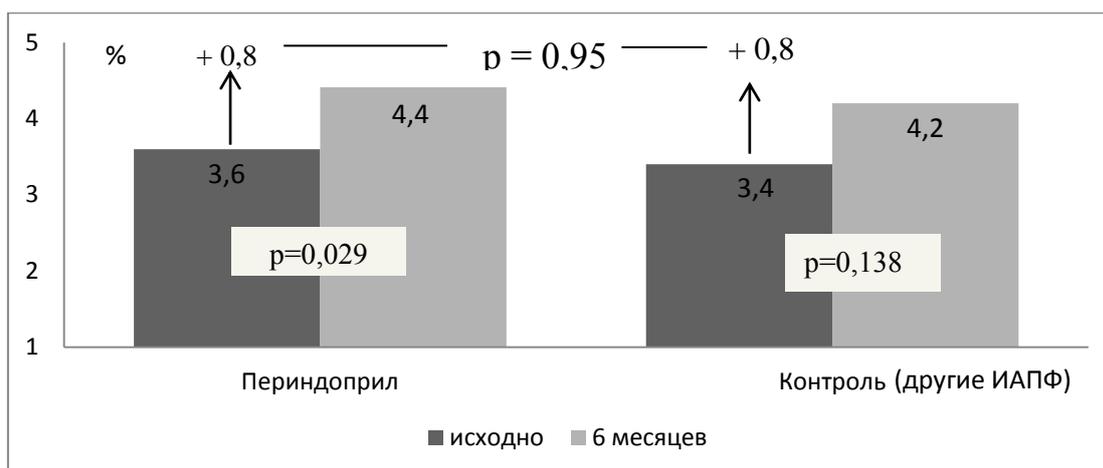


Рис 8. Динамика ПЗВД в исследуемых группах.

Динамика потокзависимой вазодилатации за 6 месяцев наблюдения была схожей: в обеих группах исследования показатель увеличился на 0,8%, при этом в группе периндоприла изменения были статистически значимыми, а в группе контроля были не достоверными.

Статистически значимых межгрупповых различий в динамике ПЗВД также не выявлено (рис.8).

На сегодняшний день благодаря широкой доказательной базе среди ИАПФ периндоприл признан препаратом с высокими сосудопротективными свойствами. Доказана его способность улучшать артериальную жёсткость (REASON, COMPLIOR), эндотелиальную функцию (PERFECT, PERTINENT). В настоящем исследовании, медикаментозная терапия и в основной и в контрольной группе приводила к одинаковой динамике показателей артериальной жесткости и ПЗВД, хотя лишь в группе периндоприла они носили статистически значимый характер. Полученные факты свидетельствуют о том, что все ИАПФ обладают положительным влиянием на сосудистый тонус и эндотелиальную функцию сосудистого русла (класс – эффект). Возможно, минимальные преимущества периндоприла во влиянии на эндотелиальную функцию и артериальную жесткость, частично объясняют его более высокую клиническую эффективность, продемонстрированную в нашем исследовании.

Безопасность проводимой терапии в исследовании.

Безопасность терапии в исследуемых группах оценивалась посредством сбора информации о нежелательных эффектах. Все 98 пациентов завершили наблюдение через 6 месяцев.

Результаты биохимического исследования крови представлены в таблице 12.

Таблица 12. Динамика биохимических показателей в сравниваемых группах.

	исходно	3 месяца	6 месяцев
	Контроль (Другие ИАПФ) (n=31)		
Креатинин (мкмоль/л)	88,8(±3,08)	88,07(±2,71) ^{ns}	91,05(±2,53) ^{ns}
СКФ (мл/мин)	86,59(±5,04)	86,9(±3,88) ^{ns}	84,36(±4,21) ^{ns}
Калий (ммоль/л)	4,38(±0,06)	4,35(±0,05) ^{ns}	4,38(±0,06) ^{ns}
Натрий (ммоль/л)	142,79(±0,56)	142,98(±0,58) ^{ns}	142,81(±0,6) ^{ns}
Глюкоза (ммоль/л)	5,78(±0,18)	5,68(±0,17) ^{ns}	5,69(±0,18) ^{ns}
Общий холестерин (ммоль/л)	5,37(±0,19)	5,35(±0,16) ^{ns}	5,26(±0,21) ^{ns}
Протеинурия (мг)	0,15(±0,14)	0 ^{ns}	0 ^{ns}
	Периндоприл (n=67)		
Креатинин (мкмоль/л)	91,52(±2,08)	93,3(±2,4) ^{ns}	88,91(±2,45) ^{ns}
СКФ (мл/мин)	81,67(±4,06)	81,38(±4,3) ^{ns}	85,32(±4,48)*
Калий (ммоль/л)	4,42(±0,05)	4,44(±0,05) ^{ns}	4,41(±0,05) ^{ns}
Натрий (ммоль/л)	142,62(±0,4)	142,76(±0,38) ^{ns}	142,61(±0,55) ^{ns}
Глюкоза (ммоль/л)	5,17(±0,13)	5,16(±0,1) ^{ns}	5,13(±0,16) ^{ns}
Общий холестерин (ммоль/л)	5,35(±0,14)	5,08(±0,12)**	5,02(±0,12)***
Протеинурия (мг)	0,73(±0,73)	0 ^{ns}	0 ^{ns}
Данные представлены в виде M±s, где M – среднее, s – стандартное отклонение. P>0.05 - ns; 0.05<P<0.1 - * P<0.05 - **; P<0.01 - ***			

За период наблюдения существенной динамики уровня креатинина плазмы не выявлено в обеих группах. Показатели электролитного баланса (калий, натрий), уровня глюкозы также оставались в пределах нормальных значений в обеих группах.

В группе периндоприла через 3 месяца появилась тенденция к увеличению СКФ ($0.05 < P < 0.1$), причем к концу наблюдения этот прирост носил статистически значимый характер. СКФ в группе сравнения значимо не изменялась (+3,65 мл/мин в группе периндоприла против -2,23 мл/мин в группе лечения другими ИАПФ).

Выводы:

1. Длительная терапия периндоприлом также как и другими ИАПФ в адекватных дозах (больше 80% от рекомендованных) улучшает клиническое и функциональное состояние пациентов с артериальной гипертонией и СН – ССФ. При использовании периндоприла прирост толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и снижение ФК ХСН были более достоверно выраженными.
2. Применение ИАПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов с СН- ССФ уменьшает выраженность процессов ремоделирования ЛЖ, что сопровождается снижением массы миокарда ЛЖ и приводит к увеличению количества пациентов с прогностически более благоприятными типами ремоделирования ЛЖ, причем периндоприл не имеет достоверных преимуществ перед другими представителями класса ИАПФ.
3. Использование ИАПФ у пациентов с СН – ССФ улучшает диастолическую функцию левого желудочка, что сопровождается снижением степени диастолической дисфункции ЛЖ. Эти изменения при терапии периндоприлом носят статистически значимый характер, а в контрольной группе имеют тенденцию к значимости.
4. Лечение любыми ИАПФ, включая периндоприл, приводит к статистически значимому уменьшению выраженности ремоделирования сосудистого русла (скорости пульсовой волны) и улучшению эндотелиальной функции, при отсутствии достоверных преимуществ периндоприла над другими ИАПФ.
5. Использование ИАПФ в терапии пациентов с СН - ССФ сопровождается снижением всех усредненных показателей СМАД в течение суток, при отсутствии значимых межгрупповых отличий.
6. Снижение числа дней нетрудоспособности, вызовов скорой помощи и числа госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной

систолической функцией наблюдается при лечении любыми ИАПФ. Эти изменения достигают высокой статистической значимости лишь при использовании периндоприла.

7. Длительная терапия периндоприлом и другими ИАПФ хорошо переносилась больными, о чем свидетельствовало улучшение качества жизни, хотя симптомы депрессии и тревоги уменьшались статистически значимо лишь при лечении периндоприлом. Лечение ИАПФ не приводило к возникновению нежелательных эффектов и биохимических изменений, потребовавших отмены лекарств, и в группе лечения периндоприлом зарегистрировано значимое улучшение СКФ.

Практические рекомендации:

1. Применение ИАПФ в лечении сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией является обоснованным, поскольку позволяет контролировать суточный профиль АД и сопровождается улучшением клинко – функционального статуса пациентов, снижением числа госпитализаций, а также улучшением ГЛЖ, диастолической функции ЛЖ, эластичности артерий и эндотелий – зависимой вазодилатации, обладающих самостоятельной прогностической значимостью.
2. Использование метода ТМД позволяет более тщательно оценивать характер и степень диастолических нарушений у больных с СН – ССФ и их динамику в процессе лечения.
3. Применение периндоприла в дозе 8 мг/сут у пациентов с СН-ССФ сопровождается более выраженным приростом толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни, снижением ФК ХСН, хорошо переносится больными и позволяет устранить симптомы депрессии и тревоги, в сравнении с другими представителями класса ИАПФ.
4. Эти преимущества периндоприла сопровождаются улучшением СКФ, снижением количества госпитализаций и позволяют рекомендовать использование именно этого ИАПФ при лечении больных с СН-ССФ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Сравнительная оценка показателей жесткости артериальной стенки у больных артериальной гипертонией, осложненной диастолической ХСН, и без ХСН.
Осмоловская Ю.Ф., Сатлыкова Д.Ф., Плисюк А.Г., Глечян А.М., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. тезисы III конгресса (IX конференции) Общероссийской общественной

организации Общество специалистов по сердечной недостаточности «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2008», г. Москва, 2008 г., С. 63

2. Differences in arterial stiffness between patients with heart failure of ischemic and non-ischemic aetiology. Osmolovskaya Yu., Kechedjieva N., Glechan A., Skvortsov A., Mareev V. Heart Failure Congress 2009, Number 60613.
3. Жесткость артериальной стенки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохранной систолической функцией левого желудочка. Осмоловская Ю.Ф., Глечян А.М., Мареев В.Ю. "Кардиология" №10, 2010, стр 86-92.
4. Effect of Short-Term Perindopril Therapy on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Diastolic Heart Failure Patients. Osmolovskaya Yu., Glechan A., Kulev B., Skvortsov A., Mareev V., Tereshenko S. Artery Research 2009 Vol. 3, Issue 4, Page 172.
5. Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure of Ischemic and Non-Ischemic Aetiology. Osmolovskaya Yu., Glechan A., Skvortsov A., Mareev V. Artery Research 2009 Vol. 3, Issue 4, Page 186.
6. Perindopril therapy improves endothelial function and arterial stiffness in heart failure with preserved systolic function. Osmolovskaya Yu., Mareev V., Balakhonova T., Glechyan A. Artery Research 2010 Vol. 4, Issue 4, page 177.
7. Влияние терапии периндоприлом на эндотелиальную функцию и жесткость сосудистой стенки у пациентов ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Осмоловская Ю.Ф., Мареев В.Ю., Балахонова Т.В., Глечян А.М. тезисы V конгресса общероссийского общества специалистов по сердечной недостаточности «СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2010», - Москва, 2010. - С. 76
8. Arterial stiffness parameters determining the occurrence of diastolic and systolic heart failure. Osmolovskaya Yu., Mareev V., Balakhonova T, Glechan A. Heart Failure Congress 2011 Number: 60808.
9. Артериальная жесткость и показатели эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла у пациентов ХСН с сохранной и сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. Осмоловская Ю.Ф., Мареев В.Ю., Глечян А.М., Балахонова Т.В., Хеймец Г.И. Сердечная недостаточность 2011, том 12, номер 3(65). Стр 142-148.
10. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации. Осмоловская Ю.Ф., Мареев В.Ю., Глечян А.М., Балахонова Т.В. Сердце 2011, том 12, номер 5(67), стр 266-272.

Список сокращений

- СН - ССФ - сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией
- АД – артериальное давление
- АГ – артериальная гипертония
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ИАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- ПЗВД –поток-зависимая вазодилатация
- РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СД – сахарный диабет
- СПВ - скорость пульсовой волны
- ТМД - тканевая миокардиальная доплерэхокардиография
- ТМДП – трансмитральный доплеровский поток
- ФВ – фракция выброса
- ФК ХСН – функциональный класс ХСН
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ШОКС - шкала оценки клинического состояния по В.Ю.Марееву
- MLHFQ - Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности
- HADS - Госпитальная шкала депрессии и тревоги