

УДК 616.1

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА КОМБИНАЦИИ НЕБИВОЛОЛА С МОЭКСИПРИЛОМ, НА СОСУДИСТЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ярлова Е. С., Кастанаян А. А., Иванов И. В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ» (344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), katrin.yar@list.ru

При проведении клинического исследования на 78 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза было доказано, что терапия сердечной недостаточности с включением небивола и моэксиприла при низком и высоких функциональных классах заболевания эффективно влияет на структурно-функциональные параметры сосудов, обеспечивая повышение амплитуды эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых вазодилаторных реакций плечевой артерии, снижение жесткости и упругого напряжения сосудистой стенки резистивных артерий и повышение емкостных свойств эластичных сосудов. Терапия, основанная на комбинации небивола и моэксиприла, вне зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности способствует снижению концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а при высоком функциональном классе сопровождается снижением плазменного уровня маркера фиброза, трансформирующего фактор роста- $\beta 1$.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сосудистое ремоделирование, цитокины, небиволол, моэксиприл.

INFLUENCE OF THERAPY BASED ON A COMBINATION OF NEBIVOLOL FROM MOÈKSIPRILOM ON VASCULAR AND IMMUNE PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE CAUSED BY CORONARY HEART DISEASE

Yarovova E. S., Kastanayan A. A., Ivanov I. V.

*Rostov state medical university, Rostov-on-Don
Rostov-on-Don, Russia (344718, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29) katrin.yar@list.ru*

A clinical study on 78 patients with chronic heart failure, ischemic origin, it has been proven that therapy of cardiac insufficiency with the inclusion of nebivolol and moexipril at low and high functional classes of diseases to affect the structural and functional parameters of vessels, providing increased amplitude of dilatation vessels, reducing stiffness and elastic pressure of the vascular wall of the arteries and increase capacitive resistive properties of elastic blood vessels. Therapy based on combination of nebivolol and moexipril regardless of the functional class of chronic heart failure reduces the concentration of proinflammatory cytokines in the blood, and high functional class, accompanied by a decrease in plasma levels of markers of fibrosis transforming growth factor- $\beta 1$.

Keywords: chronic heart failure, ischemic heart disease, vascular remodeling, cytokines, nebivolol, moexipril.

Среди известных механизмов участия сосудов в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) можно выделить как основные повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензина II и ускорением распада и ослаблением влияния брадикинина, а также подавление экспрессии/инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза оксида азота [3]. Один из реальных путей воздействия на сосудистый тонус, сосудодвигательную функцию эндотелия связан с восстановлением у больных ХСН нарушенного метаболизма брадикинина и оксида азота. Блокада тканевой (эндотелиальной) АПФ, которая может быть достигнута применением ингибиторов АПФ, и освобождение оксида азота вследствие ис-

пользования небиволола как донатора вазоактивного медиатора, направлена на улучшение функционального состояния сосудов [2].

Выбор терапии в значительной степени зависит от функционального класса (ФК) ХСН у пациента. В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов уменьшился список показанных для лечения ХСН ингибиторов АПФ, однако увеличился соответствующий список β -адреноблокаторов [4]. В многоцентровом исследовании SENIORS доказана эффективность β -адреноблокатора небиволола для лечения ХСН. Положительное влияние небиволола на прогноз больных с ХСН можно объяснить не только β -адреноблокирующими свойствами препарата, но и способностью молекулы небиволола стимулировать синтез сосудистого релаксирующего фактора – оксида азота [5]. Однако эффективность комбинированной терапии ингибитором АПФ и β -адреноблокатором в отношении влияния на структурно-функциональные показатели сосудов, иммунорегулирующие медиаторы, участвующие в сосудистом воспалении, изучена недостаточно, не доказана ассоциация структурно-функциональных параметров сосудов с динамикой ФК ХСН в процессе лечения.

Целью работы явилось определить влияние длительной терапии небивололом в комбинации с моэксиприлом на структурно-функциональные изменения сосудов и иммунологические маркеры воспаления сосудистой стенки при ХСН ишемического генеза.

Материалы и методы. В клиническое исследование было включено 78 пациентов, в том числе 65 (83,3 %) мужчин и 13 (16,7 %) женщин с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения II–IV ФК, недостаточность кровообращения (НК) II–IV ст., II–IV ФК ХСН (по классификации NYHA (New York Heart Association)). Средний возраст больных по группе в целом составил $60,24 \pm 9,96$ лет. Все больные ранее перенесли острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОИМ); повторный ОИМ наблюдался у 9 (11,5 %) больных. Диагноз ИБС устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза заболевания пациентов, ЭКГ в покое и при нагрузке, данных лабораторных исследований в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Постановка диагноза ХСН происходила на основе жалоб больного, данных анамнеза их заболевания, теста с 6-минутной ходьбой и инструментального обследования в соответствии с Рекомендациями экспертного комитета Европейского и Российского общества специалистов по сердечной недостаточности.

При оценке степени тяжести ХСН по классификации NYHA II ФК выявлен у 33 (42,3 %) больных, III ФК – 30 (38,5 %), IV ФК – у 15 (19,2 %). Все больные имели признаки ХСН на протяжении последних 1,5 – 2,5 лет и поступили в стационар в связи с декомпенсацией. Длительность ХСН у включенных в исследование больных составила в среднем $3,2 \pm 0,7$ года.

Больные со II ФК ХСН были объединены в 1 группу (n=33), а с III-IV ФК ХСН – во 2 группу (n=45). В 1 группе было 28 мужчин и 5 женщин, во 2 группе – 37 мужчин и 8 женщин.

Сосудистое ремоделирование у больных оценивали по толщине интимы и меди в артериях, величине скорости пульсовой волны на каротидно-радиальном и каротидно-фemorальном сегментах. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в сонной артерии. За норму принимали ТИМ < 1 мм. Варьирование величины ТИМ в пределах 1–1,3 мм включительно оценивали как утолщение интимы, а критерием бляшки было превышение значения ТИМ 1,3 мм. Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали на каротидно-радиальном (КР) и каротидно-фemorальном (КФ) сегментах по стандартной методике. Для оценки СПВ магистральных артерий и растяжимости аорты использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), принцип работы которого основан на методах сфигмоманометрии и сфигмографии.

При исследовании сосудодвигательной функции плечевой артерии оценивали изменения диаметра сосуда и линейной скорости кровотока в условиях проведения пробы с реактивной гиперемией, приемом нитроглицерина. Диаметр и кровоток артерии изучали в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Для этого использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. При пробе с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы. О сохранной функции эндотелия сосуда свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе на 10 % и более [6]. Норма ЭНЗВД – 20 % и более [6].

В плазме крови больных методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующих тест-систем (Вектор-Бест, Россия) определяли содержание про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, раИЛ-1 β , γ -интерферона (γ -ИФ), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), маркера апоптоза – растворимые рецепторы 1-го типа к фактору некроза опухоли (sФНО-R1) (Biosource, Belgium) и маркера фиброза – трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1) (DRG Instruments, Germany). В ходе ИФА использовались термошейкер ST3 (Латвия) и аппарат для промывания планшетов Elisa Washer Human (США), оценку полученных результатов проводили на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия).

Сосудистые и иммунологические параметры оценивали исходно и через 24 недели комбинированной терапии β -адреноблокатором небивололом (небилет, Berlin-Chemie AG) и ингибитором АПФ моэксиприлом (моэкс, Schwarz Pharma AG). Небиволол назначали в начальной суточной дозе 1,25 мг в один прием. В дальнейшем дозу титровали каждые 14 дней

до целевой дозировки в 5 мг, получаемой в один прием. В качестве ингибитора АПФ применяли мозексиприл, начальная суточная доза которого составила 1,875 мг. Препарат был назначен в 1 прием, дозировка повышалась каждые 2 недели до достижения терапевтической дозы в 7,5 мг. Продолжительность титрационного периода составила 1 месяц. Длительность исследования – 24 недели.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Изменение сосудистых показателей у больных ХСН ишемического генеза после лечения представлено в табл.1.

Таблица 1

Изменение сосудистых показателей у больных ХСН ишемического генеза после лечения

Показатель	Группа	До лечения	После лечения	P до-после
ЭЗВД, %	1-я	8,29±0,71	10,55±0,55	<0,05
	2-я	6,31±0,85	9,80±0,44	<0,05
	p ₁₋₂	<0,05	>0,05	
Реактивная гиперемия, %	1-я	121,3±6,2	115,98±4,68	>0,05
	2-я	96,8±9,3	94,13±13,56	>0,05
	p ₁₋₂	<0,01	<0,01	
ЭНЗВД, %	1-я	9,96±0,28	9,26±0,48	>0,05
	2-я	8,09±0,38	13,66±3,52	<0,05
	p ₁₋₂	<0,05	<0,001	
ТИМ, мм	1-я	1,03±0,04	0,93±0,08	>0,05
	2-я	1,23±0,07	1,18±0,05	>0,05
	p ₁₋₂	<0,05	<0,05	
СПВ КР, м/с	1-я	9,27±0,3	8,65±1,33	>0,05
	2-я	8,77±1,05	8,80±0,94	>0,05
	p ₁₋₂	>0,05	>0,05	
СПВ КФ, м/с	1-я	9,27±0,3	6,26±0,48	<0,01
	2-я	9,63±0,56	6,45±0,57	<0,05
	p ₁₋₂	>0,05	>0,05	
Растяжимость аорты, мм рт.ст. ⁻¹ *10 ⁻³	1-я	6,72±0,32	11,72±,38	<0,001
	2-я	4,28±0,81	5,57±1,22	>0,05
	p ₁₋₂	<0,05	<0,001	

После лечения у больных 1-й и 2-й групп параметры окклюзионной пробы благоприятно изменялись. В 1-й группе амплитуда ЭЗВД после лечения повышалась с 8,29 % до 10,55 % (p<0,05), а во 2-й группе – с 6,31 % до 9,8 % (p<0,05). У больных 2-й группы градиент повышения амплитуды ЭЗВД был выше.

У пациентов 1-й группы выполнение нитроглицериновой пробы не сопровождалось изменением амплитуды ЭНЗВД, а у больных 2-й группы – амплитуда ЭНЗВД после лечения

значимо ($p < 0,05$) повышалась с 8,09 % до 13,66 %. Следовательно, терапия, основанная на применении небиволола и мозексприла, изменяла сократительные способности гладкомышечных клеток сосудов только при утяжелении ХСН.

Толщина интимо-медиального комплекса в сонных артериях у больных ХСН вне зависимости от ФК на фоне лечения не изменялась. СПВ на каротидно-радиальном участке после лечения также оставалась практически на прежнем уровне. Однако СПВ на каротидно-фemorальном участке после лечения снижалась: в 1-й группе – на 32,5 % ($p < 0,01$), а во 2-й группе – на 33 % ($p < 0,05$). Данное обстоятельство свидетельствовало о снижении напряжения сосудистой стенки, что сопровождалось снижением скоростных характеристик пульсовой волны.

Растяжимость аорты у больных двух групп после лечения снижалась: в 1-й группе – на 74,4 % ($p < 0,05$), а во 2-й группе – на 30,1 % ($p < 0,05$). Следовательно, реологические свойства сосудистой стенки эластичных сосудов с большей выраженностью изменялись в 1-й группе.

Итак, у больных ХСН с низким и высоким ФК заболевания при применении терапии, основанной на комбинации небиволола и мозексприла, наблюдались благоприятные сдвиги параметров ЭЗВД, снижение СПВ на каротидно-фemorальном участке, растяжимости аорты, просвет резистивных сосудов расширялся. Параметры ЭЗВД улучшались только при высоких ФК ХСН. Таким образом, комбинация небиволола и мозексприла является перспективной для коррекции структурно-функциональных параметров сосудов у больных ХСН вне зависимости от выраженности патологии.

Изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови у больных двух групп после лечения представлено в табл.2.

Таблица 2

Изменение иммунологических показателей у больных ХСН ишемического генеза после лечения

Показатель	Группа	До лечения	После лечения	P до-после
ИЛ-1 β , пг/мл	1-я	0,73 \pm 0,075	0,56 \pm 0,06	>0,05
	2-я	1,35 \pm 0,13	1,0 \pm 0,09	<0,05
	p ₁₋₂	<0,001	<0,001	
ИЛ-6, пг/мл	1-я	2,08 \pm 0,22	1,36 \pm 0,16	<0,01
	2-я	3,7 \pm 0,49	3,14 \pm 0,46	>0,05
	p ₁₋₂	<0,001	<0,001	
ИЛ-8, пг/мл	1-я	3,58 \pm 0,37	2,63 \pm 0,31	<0,05
	2-я	7,44 \pm 1,42	2,93 \pm 0,45	<0,01
	p ₁₋₂	<0,001	>0,05	
ФНО- α , пг/мл	1-я	4,48 \pm 0,83	4,21 \pm 0,5	>0,05
	2-я	9,06 \pm 1,46	5,04 \pm 1,07	<0,05

	p ₁₋₂	<0,001	>0,05	
раИЛ-1β, пг/мл	1-я	1083,37± 202,96	853,17± 174,36	>0,05
	2-я	1097,26± 189,83	647,88 ± 124,93	>0,05
	p ₁₋₂	>0,05	>0,05	
ИФ-γ, пг/мл	1-я	66,33±9,29	58,57±5,98	>0,05
	2-я	69,2±9,25	66,05±10,19	>0,05
	p ₁₋₂	>0,05	>0,05	
sФНО-R1, нг/мл	1-я	2,86 ± 0,15	2,79 ± 0,13	>0,05
	2-я	3,48 ± 0,23	3,27 ± 0,22	>0,05
	p ₁₋₂	<0,05	>0,05	
ТФР-β1, нг/мл	1-я	30,81 ± 2,03	30,83 ± 1,52	>0,05
	2-я	39,85 ± 1,46	35,59 ± 1,22	<0,05
	p ₁₋₂	<0,05	<0,05	

У больных 1-й группы через 6 мес. терапии небивололом и мозексиприлом наблюдалось значимое снижение провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8, соответственно, на 34,6 % (p<0,01) и 26,5 % (p<0,01). Изменение двух других провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β и ФНО-α у пациентов 1-й группы было недостоверным. Во 2-й группе после лечения снижение провоспалительных цитокинов было более значимым: ИЛ-1β на 25,9 % (p<0,05), ИЛ-8 на 60,6 % (p<0,01) и ФНО-α на 44,4 % (p<0,05).

Изменения противовоспалительных цитокинов у больных двух групп были недостоверными за счет высокой вариабельности показателей, хотя центральная тенденция направлена на снижение средних величин противовоспалительных цитокинов после лечения. Вероятно, тенденция к снижению противовоспалительных цитокинов была ответной реакцией по механизму прямой связи на снижение провоспалительных медиаторов.

У больных двух групп после лечения концентрация растворимых рецепторов к ФНО не изменялась. В 1-й группе это обстоятельство, очевидно, отражало отсутствие достоверной динамики самого ФНО-α, а во 2-й группе свидетельствовало о том, что активность системы медиатор-рецепторы ФНО/ФНО-RI после лечения понижалась только за счет уменьшения концентрации ФНО-α.

Уровень ТФР-β1 в 1-й группе не изменялся на фоне лечения, что свидетельствовало о прежней интенсивности фиброза в сердечно-сосудистой системе. Во 2-й группе плазменный уровень маркера фиброза ТФР-β1 после лечения снижался на 10,7 % (p<0,05). Подобная динамика ТФР-β1, с одной стороны, свидетельствовала о падении его противовоспалительного потенциала, но, с другой, выступала показателем, говорящим об уменьшении выраженности кардиального фиброза на фоне лечения, а также о торможении апоптоза кардиомиоцитов [1], поскольку, по данным D. Corradi et al. (2008), ТФР-β1 играет проапоптотическую роль в от-

ношении кардиомиоцитов, являясь одним из ключевых звеньев ангиотензин II-зависимого сигнального пути индукции в них апоптоза [7].

Итак, у больных ИБС с низким ФК ХСН, под влиянием терапии, основанной на приеме небиволола и мозксиприла, происходило благоприятное изменение функциональных и структурных характеристик сосудов. Из функциональных параметров улучшались параметры ЭЗВД, сосудодвигательная функция эндотелия. Из структурных характеристик наблюдалось снижение жесткости и упругого напряжения сосудистой стенки резистивных артерий и повышение емкостных свойств эластичных сосудов, а из иммунологических параметров – снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8. У больных с высоким ФК ХСН после лечения улучшались параметры эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, снижалась жесткость сосудистой стенки на каротидно-фemorальном участке. Следовательно, терапия, основанная на применении небиволола и мозксиприла, при ХСН высокого ФК сопровождалась благоприятной динамикой сосудистых параметров клинико-функционального состояния сосудов. Такая динамика сосудистых параметров была сопряжена с более выраженным снижением широкого числа провоспалительных цитокинов и маркера фиброза ТФР-β1.

Выводы

1. Терапия сердечной недостаточности с включением небиволола и мозксиприла при низком и высоких ФК ХСН эффективно влияет на структурно-функциональные параметры сосудов, обеспечивая повышение амплитуды вазодилататорных реакций, снижение жесткости и упругого напряжения сосудистой стенки резистивных артерий и повышение емкостных свойств эластичных сосудов.

2. Терапия сердечной недостаточности с включением небиволола и мозксиприла вне зависимости от ФК ХСН способствует снижению провоспалительных цитокинов в крови, а при высоком ФК сопровождается снижением плазменного уровня маркера фиброза ТФР-β1.

Список литературы

1. Гасанов А. Г. Апоптоз и хроническая сердечная недостаточность // Педиатрическая фармакология. – 2009. – №4. – С.30-34.
2. Драпкина О. М., Ашихмин Я. И. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегии лечения // Кардиология. – 2009. – №9. – С.90-95.

3. Коц Я. И., Денисов Е. Н., Бахтияров Р. З., Туманова Н. Г. Влияние эндотелина и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. – 2007. – №12. – С.44-47.
4. Терещенко С. Н., Жиров И. В. Хроническая сердечная недостаточность в XXI веке // Терапевтический архив. – 2011. – № 9. – С.60-66.
5. Шилов А. М., Дулаева М. С. Хроническая сердечная недостаточность – особенности лечения // Кардиология. – 2011. – №9. – С.29-34.
6. Ambrose J. A., Srikanth S. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events // Am. J. Med. – 2010. – Т. 123. – №1. – С.10–16.
7. Corradi D., Callegari S., Maestri R., Benussi S., Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation // Nature Reviews Cardiology. – 2008. – N5. – P. 782-796.

Рецензенты:

Абоян Игорь Артемович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач МЛПУЗ Клинико-диагностического центра «Здоровье», г. Ростов-на-Дону.

Пакус Игорь Олегович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУ РО «Областная больница № 2», г. Ростов-на-Дону.