

Клинические и вазопротективные эффекты аспирина у больных, длительно получающих терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

М.Ю.Ситникова, Т.А.Максимова, Н.В.Вахрамеева, К.А.Хмельницкая
Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А.Алмазова Минздрава РФ,
Кафедра факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

10-14

РЕФ

Резюме: У 45 мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) и проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) в рамках открытого ретроспективного исследования была проведена 6-месячная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), из них 30 больных на протяжении 6 мес дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 125 мг в сутки. В динамике оценивали клинические показатели, толерантность к физической нагрузке, данные эхокардиографического исследования и основные маркеры состояния эндотелия: содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК), эндотелийзависимую вазодилатацию, уровень мочевой кислоты, содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8). По результатам исследования сделаны выводы о том, что у больных ИБС с проявлениями ХСН сопутствующая терапия аспирином не ослабляет основные клинические эффекты ИАПФ и способствует уменьшению функционального класса стенокардии, уменьшению встречаемости парадоксальной вазоконстрикции плечевой артерии. Аспирин в суточной дозе 0,125 ед. не сказывается отрицательно на динамике систолической функции левого желудочка, показателях вазодилатации плечевой артерии, динамике уровней ЭТ-1, ЦЭК, ИЛ-8 и мочевой кислоты в крови, но в то же время умеренно ослабляет гипотензивный эффект ИАПФ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ИАПФ, ацетилсалициловая кислота, эндотелиальная дисфункция, цитокины.

The clinical and vasoprotective effect of aspirin in patients long receiving therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors

M.Yu. Sitnikova, T.A. Maksimova, N.V. Vakhrameyeva, K.A. Khmel'nitskaya

Summary: During an open retrospective study, 6-month therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) was performed in 45 males with coronary heart disease (CHD) and manifestations of chronic heart failure (CHF), of them 30 patients additionally received acetylsalicylic acid in a daily dose of 125 mg. Clinical parameters, exercise tolerance, echocardiographic data and the major endothelial markers: the level of endothelin-1 (ET-1), blood circulating desquamated endotheliocytes (CDE), endothelium-dependent vasodilatation, the level of uric acid, the content of interleukin-8 (IL-8), were followed up. The findings have led to the conclusion that in patients with CHD and manifestations of CHF, contaminant aspirin therapy does not decrease the main clinical effects of ACEI and it contributes to a reduction in the functional class of angina pectoris, in the incidence of paradoxical vasoconstriction of the brachial artery. Aspirin in a daily dose of 0.125 fails to have a negative effect on the variations of left ventricular systolic function, on the parameters of brachial vasodilatation, on the changes in the blood levels of ET-1, CDE, IL-8, and uric acid, but moderately decreases the antihypertensive effect of ACEI at the same time.

Key words: chronic heart disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, acetylsalicylic acid, endothelial dysfunction, cytokines.

Вопрос о тактике терапии антикоагулянтами и целесообразности применения аспирина (ацетилсалициловая кислота – АСК) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–8] активно обсуждается уже около 20 лет в кардиологической литературе. Проспективных исследований, касающихся последствий сочетания АСК с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при сердечной недостаточности не проводилось, а метанализ результатов лечения подгрупп больных с ХСН в рамках многоцентровых трайлов выявляет противоречивые данные относительно влияния такой терапии на течение ХСН, риск развития инсульта и коронарной смерти.

Результаты использования сочетанной терапии ИАПФ и АСК зависят от характера основной патологии и дозы АСК. Так, малые дозы аспирина у больных с артериальной гипертензией (АГ) мало влияют на эффекты ИАПФ [9], но применение больших доз может сопровождаться уменьшением гипотензивного действия ИАПФ [10]. У больных с ХСН данные о сочетании ИАПФ и АСК наиболее противоречивы [5, 11–15] (табл. 1). Предполагается, что негативное влияние АСК на эффекты ИАПФ тем выраженнее, чем более тяжелы проявления ХСН. Это объясняют повышением роли вазодилатирующих простагландинов у таких пациентов [16], ослабление синтеза которых развивается вследствие блокады циклооксигеназы-2 (рис. 1). Тем не менее АСК в дозах 75–325 мг в сутки до настоящего времени остается основным препаратом для вторичной профилактики кардиоваскулярных событий у больных с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным развитием ХСН [11, 16].

Целью настоящей работы было изучение влияния сочетанной терапии АСК и ИАПФ у больных ХСН на течение заболевания, маркеры дисфункции эндотелия и хронического воспаления.

Материал и методы

В рамках открытого исследования наблюдали 45 мужчин, которым была проведена 6-месячная терапия различными ИАПФ: фозиноприлом, периндоприлом и эналаприлом. Главным этиологическим фактором ХСН была ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 30 больных в качестве сопутствующей терапии на протяжении 6 мес применяли АСК в дозе 125 мг в сутки; 15 пациентам в связи с наличием гастродуоденита либо язвенной болезни АСК не назначали. По возра-

сту группы больных были сопоставимы (табл. 2). Пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение предыдущих 6 мес, а также имеющих нестабильное течение ИБС, некорригированную АГ, сахарный диабет, ожирение и ревматические пороки сердца в исследование не включали.

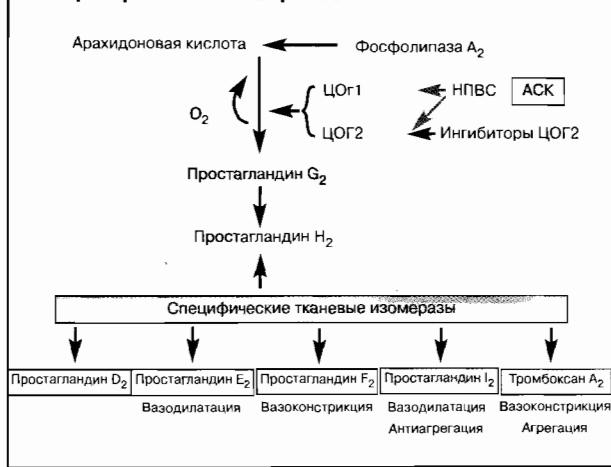
До начала терапии и через 6 мес проводили общеклиническое обследование, оценку функционального класса ХСН и стенокардии, количества госпитализаций за предшествующие 6 мес. Толерантность к физической нагрузке исследовали с помощью теста с 6-минутной ходьбой по коридору. Всем пациентам выполняли эхокардиографию на ультразвуковом аппарате Vingmed CFM-800. Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) определяли иммуноферментным методом; эндотелиоцитемию – по числу циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) [17]; уровень мочевой кислоты (МК) в плазме крови определяли ферментативным методом; выраженность эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) – по относительному увеличению диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией [18].

Результаты

У всех больных, получавших терапию АСК, в анамнезе был инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь выявлена у 90% обследованных. В группе сравнения инфаркт миокарда перенесли 93% больных и у 53% больных была гипертоническая болезнь. В группе больных, получавших терапию аспирином, по сравнению с пациентами, не получавшими АСК, функциональный класс (ФК) ХСН был достоверно выше ($2,7 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,2$ соответственно; $p < 0,05$), меньшей – длительность сердечной недостаточности (на 30%; $p = 0,06$) и большим – количество госпитализаций по кардиоваскулярным причинам (на 45,9%; $p = 0,1$). Такие показатели, как ФК стенокардии, толерантность к физической нагрузке, уровень АД, систолическая функция и индекс массы миокарда левого желудочка, в сравниваемых группах не различались.

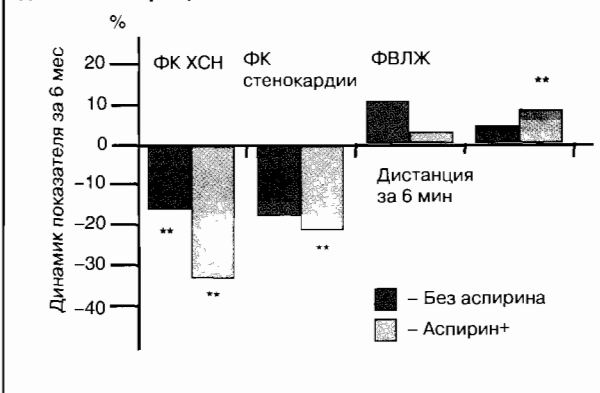
На фоне терапии летальность в течение 6 мес была достоверно выше в группе получавших АСК (6,1% против 0% в подгруппе сравнения; $p > 0,05$). По количеству кардиоваскулярных событий и нарастания ХСН достоверных различий в сравниваемых группах не выявлено. Геморрагических осложнений на фоне терапии АСК ни у одного больного не было.

Рис. 1. Пути влияния нестероидных противовоспалительных препаратов и АСК на тромбогенез.



Через 6 мес лечения (см. табл. 2; рис. 2) ФК ХСН достоверно снизился на 15,8% в группе не получавших АСК и на 31,8% в группе получавших терапию аспирином ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$ соответственно). ФК стенокардии уменьшился в обеих группах, при этом достоверно – только в группе больных, получавших терапию аспирином ($p_1 = 0,07$, $p_2 < 0,01$ соответственно). Толерантность к нагрузке достоверно возросла в группе больных, получавших терапию АСК (на 9,1%, $p < 0,01$); в группе сравнения – на 4,4% ($p > 0,05$). Артериальное давление достоверно снизилось в подгруппе больных, не получавших АСК (систолическое – на 7,2%, $p < 0,05$; диастолическое – на 8,1%, $p < 0,05$). Фракция выброса левого желудочка имела тен-

Рис. 2. Динамика основных клинических показателей у больных ХСН на фоне лечения ИАПФ в зависимости от наличия терапии аспирином. Достоверность изменений в динамике: ** $p < 0,01$.



денцию к увеличению в группе АСК на 1%, в группе сравнения на 4%; индекс массы миокарда левого желудочка существенно не изменился.

Динамика показателей повреждения и дисфункции эндотелия, а также хронического воспаления представлена в табл. 3 и на рис. 3, 4. ЭЗВД плечевой артерии в обеих группах не претерпела достоверных изменений. Диаметр плечевой артерии, измеренный в базальных условиях, достоверно увеличился на 14,6% ($p < 0,01$) в группе не получавших АСК и на 9,5% ($p < 0,01$) в группе больных, получавших этот препарат. Диаметр плечевой артерии на пике реактивной гиперемии достоверно возрос в группе больных, получавших АСК (на 13%, $p < 0,05$), и недостоверно – в группе сравнения (на

Таблица 1. Наиболее крупные исследования сочетанной терапии ИАПФ и АСК при ХСН (J.Nawarskas, S.Spinler, 2000, с дополнениями)

Исследования, подтверждающие негативное взаимодействие АСК и ИАПФ у больных ХСН

SOLVD, 1992 г. (6797 больных, ФВЛЖ $\leq 35\%$)
 WATCH, 1999 г. (анализ 279 больных II–VI ФК ХСН с ФВ $< 30\%$)
 344 больных ХСН (дизайн не описан), 1992 г.
 Проспективное, (26 больных ХСН II–III ФК), 1999 г.
 Проспективное, двойное слепое, плацебо-контроль, 1992 г.
 (20 больных ХСН III–IV ФК)
 Ретроспективное (22 больных ХСН II–IV ФК), 1998 г.

ИАПФ+АСК не снижают смертность по сравнению с ИАПФ
 ИАПФ+АСК увеличивают риск смерти и число госпитализаций в связи с нарастанием ХСН
 ИАПФ+АСК повышают повторную госпитализацию больных ХСН
 АСК+ИАПФ уменьшают диффузионную способность легких, время нагрузки
 ИАПФ+АСК не снижают сосудистое сопротивление
 ИАПФ+АСК снижают мышечный кровоток

Исследования, не подтверждающие негативное взаимодействие ИАПФ и АСК при ХСН

Метаанализ 5 трайлов, 2000 г. (12 763 больных с дисфункцией левого желудочка) [14]
 VIP, 1999 г. (анализ подгруппы 464 больных с ХСН) [4]
 445 больных ХСН; средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) = 29,6%, 1998 г. (дизайн не описан).
 317 больных ХСН (ФВЛЖ $< 35\%$), 1999 г. (дизайн не описан)
 Проспективное, плацебо-контроль, 1997 г.
 (57 больных ХСН II–III ФК)
 Ретроспективное, 2000 г. (149 больных ХСН ишемического генеза) [7]

АСК+ИАПФ → не увеличивают риск ИМ, смерти и госпитализаций в связи с ХСН
 АСК+ИАПФ → уменьшение риска смерти на 34%
 ±АСК и ее доза не влияют на выживаемость, кардиоваскулярную смерть и необходимость в пересадке сердца
 Назначение АСК независимо от наличия ИАПФ снижает риск смерти
 ИАПФ+АСК или ИАПФ+плацебо в равной степени меняют кровоток в предплечье, среднее АД и сопротивление сосудов в предплечье
 АСК+ИАПФ → снижение смертности и частоты госпитализаций в связи с ХСН

Таблица 2. Основные клинические и инструментальные показатели больных в зависимости от сопутствующей терапии аспирином

Группа	ИАПФ без аспирина		ИАПФ + аспирин	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Число больных (умерло)	15	15 (0)	30	28 (2)
Количество госпитализаций	0,40±0,14	0,27±0,15	0,74±0,10	0,3±0,1 ($p=0,08$)
Возраст, лет	55,0±2,8		58,1±1,0	
Давность ХСН, лет	4,3±0,8		3,3±0,6	
ФК ХСН	1,9±0,2*	1,6±0,2**	2,7±0,1	1,8±0,2**
ФК стенокардии	2,8±0,2	2,3±0,2 ($p=0,07$)	2,9±0,2	2,3±0,2**
Дистанция за 6 мин (м)	427±19	446±17	386±18	421±21**
ЧСС, уд/мин	69,7±2,1	70,5±3,5	75,3±1,5	72,7±1,6
АДс, мм рт. ст.	138,0±6,8	128±4,5*	137,9±3,8	131,7±2,7
АДд, мм рт. ст.	86,0±2,5	79,7±2,4*	87,0±2,0	83,7±1,3
ИММЛЖ, г/м ²	184,9±18,9	180,4±17,4	187,5±10,2	174,6±7,5
ФВЛЖ (Simpson)	0,37±0,03	0,41±0,03 ($p=0,06$)	0,36±0,01	0,37±0,01 ($p=0,08$)

Примечание. Достоверность различий показателей: между подгруппами * – $p < 0,05$; в динамике: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. ЧСС – число сердечных сокращений; АДс – систолическое АД; АДд – диастолическое АД; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, определенная методом Simpson.

Таблица 3. Показатели дисфункции эндотелия в зависимости от наличия терапии ИАПФ и аспирином

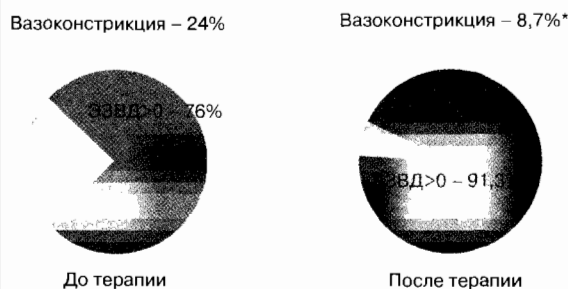
Показатель	ИАПФ без АСК		ИАПФ + АСК	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Мочевая кислота, ммоль/л	0,36±0,03	0,31±0,02 (p=0,07)	0,37±0,02	0,34±0,01*
ЦЭК, кл/мкл	7,7±1,3	6,4±1,5	8,8±0,2	5,4±1,0
ИЛ-8, пг/мл	3,9±0,7	2,2±0,8	4,3±0,8	2,5±0,9*
ЭТ-1, пг/мл	14,2±3,2	6,8±1,4	8,6±1,2	5,9±1,1
D _{исх} , мм	4,1±0,1	4,7±0,2**	4,2±0,1	4,6±0,1**
D ₃₀ , мм	4,9±0,2	5,2±0,2	4,6±0,1	5,2±0,2*
ЭЗВД, %	14,2±3,4	11,4±2,5	11,0±2,8	14,1±2,7

Примечание. ЦЭК – количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов; ЭТ-1 – содержание эндотелина-1 в крови; D_{исх} – диаметр плечевой артерии, исследованный в покое; D₃₀ – диаметр плечевой артерии, исследованный на пике гиперемии; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Достоверность различий между показателями в динамике:

* – p<0,05; ** – p<0,01.

Рис. 3. Динамика встречаемости вазоконстрикторной реакции плечевой артерии на фоне терапии ХСН у больных, получавших терапию ИАПФ и аспирином.



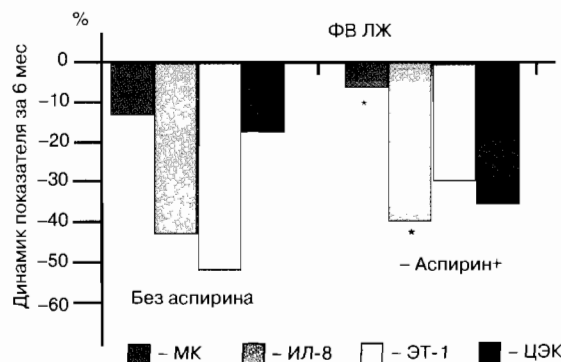
6,1%). Встречаемость вазоспастической реакции плечевой артерии в группе больных, получавших терапию ИАПФ и АСК, снизилась с 24 до 8,7% (p<0,05); в группе больных, которым терапию АСК не проводили, вазоспастическая реакция не выявлена ни до, ни после терапии ИАПФ. Показатели хронического воспаления имели в динамике одинаковую направленность – снижение в обеих группах. Содержание мочевой кислоты в крови достоверно снизилось в группе получавших АСК (на 8,1%, p<0,05); в группе сравнения снижение было недостоверным (на 13,9%, p=0,07). Уровень ИЛ-8 в крови снизился в обеих группах (на 41,9%, p<0,05 и 43,6%, p>0,05 соответственно). Содержание ЭТ-1 и ЦЭК в крови имело тенденцию к уменьшению в обеих группах.

Обсуждение

АСК, синтезированная в 1897 г., уже более 100 лет применяется как противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее средство, а с 1967 г. – как ингибитор агрегации тромбоцитов [19]. Препарат вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру циклооксигеназы [20], что нарушает синтез тромбоксана A₂ – одного из основных индукторов агрегации (см. рис. 1). Одновременно в эндотелиоцитах блокируется образование простаглицлина – мощного антиагреганта и вазодилатора, однако этот эффект появляется лишь при частом использовании препарата в больших дозах [21–24]. Мы попытались решить вопрос о клинических последствиях превалирования того или иного эффекта применения АСК с учетом оценки воздействия препарата на состояние эндотелия и активности хронического воспаления у больных с ХСН ишемической этиологии.

Результаты нашего исследования демонстрируют отсутствие нежелательного влияния АСК в суточной дозе 125 мг на основные клинические эффекты терапии ИАПФ – динамику ФК ХСН, стенокардии, смертность и кардиоваскулярные события, что совпадает с результатами исследования Rlsnard [13] и V.Aumégat [14]. Предположение о выраженном негативном влиянии АСК на эффекты ИАПФ у более тяжелых пациентов [15] в ходе настоящего исследования не подтвердилось, поскольку группа получавших терапию аспирином была представлена больными с более выраженной сердечной недостаточностью. Умеренное снижение уровня АД, достигнутое в группе больных, не получавших терапию АСК, однако, не сопровождалось значимым приростом глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка. Уточнение возможных механизмов взаимовлияния АСК и ИАПФ, проведенное при изучении маркеров дис-

Рис. 4. Динамика показателей хронического воспаления и маркеров повреждения эндотелия у больных на фоне лечения ХСН в зависимости от наличия терапии аспирином. Достоверность изменений в динамике: * – p<0,05; ** – p<0,01.



функции и повреждения эндотелия, выявило отсутствие значимого влияния терапии аспирином на средние показатели ЭЗВД, а также на содержание ЭТ-1 в крови. Однако именно в этой подгруппе достоверно снизилась частота вазоспастической реакции плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии.

Публикации, посвященные данному вопросу, дают противоречивые сведения. Так, при проведении сочтанной терапии аспирином в суточной дозе 325 мг и эналаприлом (10 мг/сут) S.Katz и соавт. [25] не нашли статистически значимых различий динамики мышечного кровотока в подгруппах, получавших либо АСК, либо плацебо. A.Davie [26] продемонстрировал, что АСК в дозе 75 мг/сут снижает сосудорасширяющий эффект арахидоновой кислоты, т.е. уменьшает простаглицлинзависимую вазодилатацию, которая является одним из механизмов сосудорасширяющего эффекта ИАПФ. Однако хорошо известны и другие механизмы влияния блокады ангиотензинпревращающего фермента на сосуды. К ним относятся уменьшение выработки ангиотензина II и накопление брадикинина в тканях, связанное с замедлением его разрушения [27]. Брадикинин инактивирует действие свободных радикалов на ткани, активирует фосфолипазы C и A₂, а также тирозинкиназу [28]. В результате увеличивается концентрация не связанных с цитозолем ионов кальция, что стимулирует образование эндотелиальными клетками не только простаглицлина, но и оксида азота, а также эндотелиального гиперполяризирующего фактора [27]. Помимо этого, ИАПФ улучшают функции β₂-брадикининовых рецепторов [29, 30]. Таким образом, значительная часть сосудистых эффектов ИАПФ не связана с усилением продукции вазодилатирующих простагноидов, поэтому применение АСК может лишь частично ограничивать эффективность этой группы препаратов.

Аспирин может увеличивать вазодилатацию, зависящую от эндотелия, вследствие прямой стимуляции образования индуцибельной синтазы оксида азота [31]. Другими возможными механизмами его влияния на сосудистый тонус являются блокада выработки вазоконстрикторных простаглицлинов P_{GF}_{2α} и тромбоксана A₂ [32, 33] и прямое антиоксидантное действие, заключающееся в удалении супероксид- и гидроксил-радикалов [34], что ослабляет такой механизм повреждения эндотелия, как оксидативный стресс.

Нами исследован комплекс маркеров хронического воспаления, динамика которого могла бы объяснить благоприятное влияние АСК на течение ИБС и ХСН, выражающееся в снижении ФК ХСН и стенокардии. Однако содержание ИЛ-8 и МК в крови дало однонаправленную динамику в обеих исследованных группах. Мы связываем положительную динамику маркеров хронического воспаления в обеих группах с тем, что пациенты получали длительную терапию ИАПФ, которые ингибируют локальный синтез цитокинов [35].

Таким образом, небольшие дозы АСК при длительном применении у больных с ХСН, обусловленной ИБС, не уменьшают положительные клинические эффекты ИАПФ, связанные с эндотелийпротективным и антицитокиновым действием этой группы препаратов.

Ограничения исследования. Исследование было открытым, ретроспективным. Подгруппа пациентов, получавших терапию АСК, имела более высокий ФК и большую длительность ХСН.

Выводы

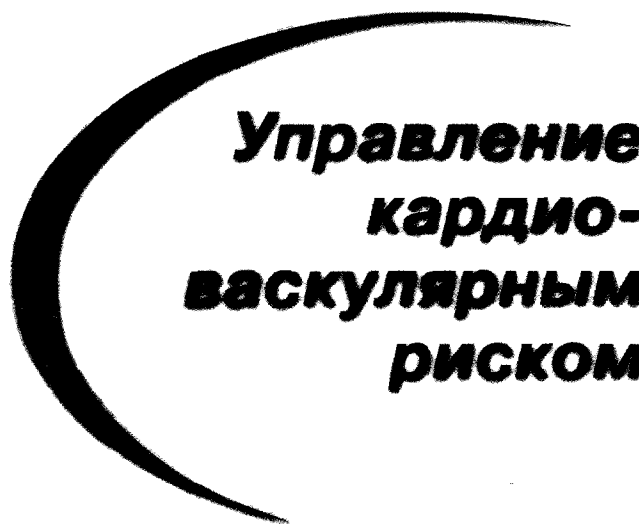
1. У больных ХСН, развившейся на фоне ИБС, сопутствующая терапия аспирином в суточной дозе 0,125 ед не ослабляет основные клинические эффекты ИАПФ, способствует уменьшению ФК стенокардии и не оказывает отрицательного влияния на толерантность к физической нагрузке.

2. Комбинация аспирина и ИАПФ не оказывает существенного отрицательного влияния на динамику систолической функции левого желудочка.

3. Терапия аспирином в сочетании с ИАПФ у больных ХСН уменьшает встречаемость вазоспастической реакции плечевой артерии на гиперемию, не оказывает отрицательного влияния на динамику ЭТ-1, ЦЭК, а также маркеров хронического воспаления в крови.

Литература

1. Nawarskas JJ, Spinler SA. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1041-52.
2. Nguyen KN, Aursnes J, Kjekshus J. *Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II)*. *Am J Cardiol* 1997; 79: 115-9.
3. Coats AJS. *Enalapril, aspirin interaction [letter]*. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1122.
4. Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al. *Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. A cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920-5.
5. Hall D, Zeller H, Rudolph W. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1549-55.
6. Teerlink JR, Massie BM. *The interaction of ACE inhibitors and aspirin in heart failure: torn between two lovers*. *Am Heart J* 1999; 138: 193-7.
7. Арутюнов ГП, Розанов АВ. *Некоторые аспекты совместного применения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ у больных в постинфарктном периоде*. *Клин. фарм. тер.*, 2000; 9 (4): 16-8.
8. Straluddain RA, Miller AB, Geraci SA. *Anticoagulation in patient with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm: a critical review*. *J Card Failure* 2002; 8 (1): 48-53.
9. Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, Spinler SA. *Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan*. *Am J Hypertens* 1999; 12: 784-9.
10. Guazzi M, Pontone G, Piergiuseppe A. *Aspirin worsnes exercise performans and pulmonary gas exchange in patients with heart failure who are taking angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *Am Heart J* 1999; 138 (138): 254-60.
11. Nawarskas JJ, Spinler SA. *Update on the Interaction Between Aspirin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (6): 698-710.
12. Al-Khadra A, Salem D, Rand W. *Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419-25.
13. Isnard R, Baroin J-P, Drobinski G et al. *Influence of aspirin on long-term prognosis of patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction [abstr]*. *Circulation* 1998; 98 (suppl. I): 1-300.
14. Avamegeat V, de Groot P, Meurice T et al. *Aspirin and angiotensin converting enzyme inhibitors in 445 patients with moderate congestive heart failure [abstr]*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (suppl. A): 214A.
15. Moore SA, Steinbubl SR. *Aspirin and ACE inhibitors in patients with heart failure: WATCHing for a potential interaction*. *Heart Drug* 2001; 1: 169-75.
16. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. *Принципы рационального лечения сердечной недостаточности*. М: Медиа Медика, 2000; 266 с.
17. Hladovec J, Rossmann P. *Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their count in rats*. *Thromb Res* 1973; 3: 663-74.
18. Иванова ОВ, Рогоза АН и др. *Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией*. *Кардиология*, 1998; 3: 37-42.
19. Лагута ПС, Панченко ЕП. *Роль аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Обзор литературы)*. М., 2002; 11 с.
20. Shimokawa T, Smith WL. *Prostaglandin endoperoxide synthase the aspirin acetylation region*. *J Biol Chem* 1992; 267: 12378.
21. Patrono C, Collar B, Dalen J et al. *Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects*. *Chest* 1998; 114: 470S-488S.
22. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J et al. *Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man*. *J Clin Invest* 1983; 71: 676-88.
23. Madan ZM, Sainani GS. *Effect of aspirin treatment on plasma levels of keto PGF1* and thromboxane B2*. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 597-9.
24. Chuang ML, Parker RA, Riley MF et al. *Three dimensional echocardiography improves accuracy and compensates for sonographer inexperience in assessment*



Управление кардио- васкулярным риском

Аспирин Кардио®

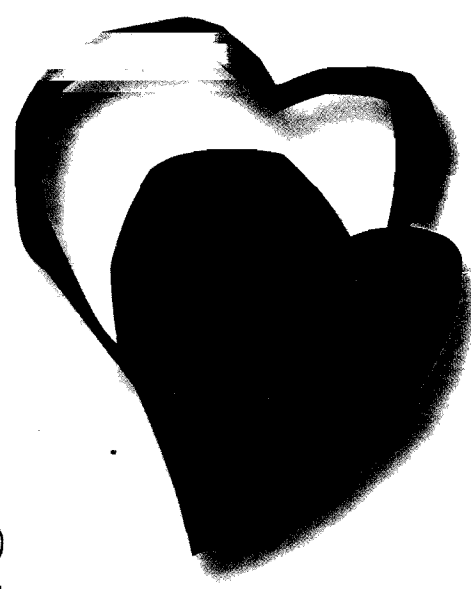
Адалат®

ОСМО-Адалат®

Адалат® СЛ

Адалат®-раствор

Глюкобай®



Дополнительная информация в компании **ОНИКС ФАРМ:**
 тел: (095) 234-20-90, факс (095) 234-20-70;
www.adalat.com www.aspirincardio.com www.stop-niddm.com

of left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 May; 12: 290-9.

25. Katz SD, Radin M, Graves T et al. Effect of aspirin and ifetroban on skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure treated with enalapril. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 170-6.

26. Davie AP, Love MP, McMurray JJ. Aspirin and arachidonic acid in patients with heart failure [abstr]. *Circulation* 1998; 98 (suppl. 1): 1-319.

27. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on local intra-arterial NG-Monomethyl-L-Arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1074-52.

28. Felsch A, Schror R. Platelet activating factor-induced tissue injury in a neutrophil-perfused preparation is antagonized by bradykinin and ramiprilat. In: GB, Scholkens BA, Scicli AG. (eds). *The role of bradykinin in the cardiovascular action of ramipril*. Media Medica, Sussex, 1992; 69-77.

29. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circ* 1993; 87 (suppl. 1): V9-V17.

30. Vanhoutte PM, Boulanger C, Mombouli JV. Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1995; 76: 3E-12E.

31. Shimp M, Ikeda U, Maeda Y et al. Effects of aspirin-like drugs on nitric oxide

synthesis in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 35: 1085.

32. Miller VM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1985; 248: H432-H437.

33. Akiere RJ, Kiritsy-Roy JF, Catravas JD et al. Acetylcholine-induced contraction in isolated rabbit pulmonary arteries: role of troloxane A2. *J Pharm Exp Ther* 1986; 236: 535-41.

34. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D et al. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716-20.

35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.

36. Farivar S, Brecher P. Salicylate as a transcriptional inhibitor of inducible nitric oxide synthase in cultured cardiac fibroblasts. *J Biol Chem* 1996; 271 (49): 31585-92.

37. Bolger AP, Anker SD. Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000; 60 (6): 1245-57.]

Трансформирующий фактор- β_1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни)

Рис.
Рез. англ.

О.М. Моисеева, Е.А. Лясникова, Е.Г. Семенова, О.Г. Лопатенкова, Е.В. Шляхто
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

14-16

РЕФ

Резюме: Цель работы – определить концентрацию активной формы трансформирующего ростового фактора- β_1 (ТрФ- β_1) в сыворотке крови и функциональное состояние лейкоцитов у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии. Оценить патогенетическое значение и возможность коррекции выявленных изменений с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) квинаприла.

Обследованы 30 больных ГБ II стадии и 17 практически здоровых лиц. Оценивали данные ультразвукового исследования сердца, лучевой и сонных артерий, функциональную активность лейкоцитов и концентрацию ТрФ- β_1 в сыворотке крови. Из них 15 больных ГБ были обследованы повторно на фоне лечения квинаприлом (аккупро, "Pfizer", USA) в течение 12 нед в дозе 10–40 мг/сут.

Установлено повышение уровня ТрФ- β_1 в сыворотке крови у больных ГБ и его связь с массой миокарда левого желудочка, толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией. Показана связь между концентрацией ТрФ- β_1 и функциональной активностью лейкоцитов: увеличением числа лейкоцитов в периферической крови, адгезионной способностью нейтрофилов, экспрессией антиапоптотического белка Bcl-2 и Fas-рецепторов на лимфоцитах. В процессе лечения квинаприлом снижение исходного артериального давления на 10 мм рт. ст. и более у 87% больных сочеталось с уменьшением адгезии нейтрофилов к эндотелию, увеличением Bcl-2-негативных и Fas-позитивных лимфоцитов.

Динамика уровня ТрФ- β_1 в сыворотке крови связана с поражением органов-мишеней и активацией лейкоцитов при ГБ. Снижение функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии квинаприлом не зависело от антигипертензивного эффекта препарата.

Ключевые слова: трансформирующий ростовой фактор- β_1 , лейкоциты, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, квинаприл.

Transforming factor-b1 and markers of leukocytic activation in hypertensive disease

O.M. Moiseyeva, Ye.A. Lyasnikova, E.G. Semenova, O.G. Lopatenkova, Ye.V. Shlyakhto

Summary: The study was undertaken to determine the serum concentration of an active form of transforming growth factor-b1 (TGF-b1) and the functional status of leukocytes in patients with Stage II hypertensive disease (HD) and to assess the pathogenetic value and capacities of correction of detected changes with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor quinapril.

Materials and methods. Thirty patients with Stage II HD and 17 apparently healthy individuals were examined. The data of ultrasound study of the heart, radial and carotid arteries, the functional activity of leukocytes and the concentration of (TGF-b1) in the serum were assessed. Of them, 15 patients with HD were reexamined during treatment with quinapril (accupro, Pfizer, USA) in a daily dose of 10-40 mg for 12 weeks.

Results. The study established an increase in the elevated serum levels of TGF-b1 of hypertensive patients with HD and its association with the mass of the left ventricular myocardium, with the thickness of an intima-media complex of the common carotid arteries, and with endothelial dysfunction. A relationship is shown between the concentration of TGF-b1 and the functional activity of leukocytes: elevated peripheral leukocytes, the adhesive capacity of neutrophils, the lymphocytic expression of the antiapoptotic protein Bcl-2 and Fas-receptors. With quinapril treatment, a 10-mm Hg or more reduction in 87% of the patients was attended by the lower adhesion of neutrophils to the endothelium, with elevated Bcl-2-negative and Fas-positive lymphocytes.

Conclusion. The changes in the serum levels of TGF-b1 are associated with lesions of target organs and with the activation of leukocytes in HD. The decrease in leukocytic functional activity during therapy with quinapril did not depend on the antihypertensive effect of the drug.

Key words: transforming growth factor-b1, leukocytes, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, quinapril.

Гипертрофия миокарда и структурные изменения сосудистой стенки при гипертонической болезни (ГБ) тесно связаны с активацией ренин-ангиотензиновой системы [1]. На клеточном уровне ангиотензин II выступает в качестве паракринного регулятора продукции трансформирующего ростового фактора- β_1 (ТрФ- β_1) [2]. С действием данного ростового фактора при ГБ связывают развитие интерстициального фиброза, а также снижение эластических свойств миокарда и сосудов [3,4]. ТрФ- β_1 секретируется в биологически неактивной или латентной форме большинством типов клеток. Его активация происходит под влиянием интегрин и белков экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, ТрФ- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в

сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспалительных реакциях [5]. Уникальность данного ростового фактора состоит в плейотропной природе его действия: в зависимости от типа клеток он может проявлять свои про- или антиапоптотические свойства [6]. Кроме того, ТрФ- β_1 может принимать участие в регуляции воспалительных процессов, в том числе и в сосудистой стенке [7].

Цель настоящей работы – определить концентрацию активной формы трансформирующего ростового фактора- β_1 (ТрФ- β_1) в сыворотке крови и функциональное состояние лейкоцитов у больных ГБ II стадии. Оценить патогенетическое значение и возможность коррекции выявленных изме-