

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕОМЕТРИЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Изучено влияние двух наиболее распространенных комбинаций ингибиторов АПФ: с бета-блокаторами и антагонистами кальция, – применяемых для лечения больных ГБ с ХСН, на морфофункциональное состояние ЛЖ. Показано, что при начальных стадиях заболевания (ФК I) обе комбинации оказывают положительный эффект на клиническое состояние больных и показатели ремоделирования ЛЖ. При более выраженной ХСН (ФК II) не рекомендуется включение в схему лечения препаратов группы нифедипина пациентам, у которых выявляется эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Последние годы ознаменовались существенными изменениями взглядов на патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) – основного осложнения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Было показано, что именно изменение структурно-функционального состояния сердца, а не просто снижение сократимости миокарда лежит в основе развития и прогрессирования данного синдрома, в том числе и при гипертонической болезни [4]. Работами последних лет было показано, что в структуре заболеваемости растет удельный вес пациентов, у которых развитие ХСН происходит на фоне отсутствия снижения глобальной сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и обусловлено нарушениями его диастолической функции. И в основном это больные гипертонической болезнью (ГБ) [5]. Однако пути коррекции диастолической дисфункции ЛЖ остаются пока мало изученными [2]. Поскольку функциональный статус ЛЖ, и особенно диастолическая функция, достаточно тесно связаны с его структурно-геометрическими показателями [1], очевидно, что способность положительно воздействовать на эти параметры будет определять выбор препаратов и схемы их применения.

Вот уже 40 лет для лечения гипертонической и ишемической болезней сердца в клинике применяются антагонисты кальция. И хотя пролонгированные формы препаратов группы нифедипина лишены многих недостатков, присущих их короткоживущим аналогам, мнения исследователей относительно целесообразности их включения в схемы лечения при ХСН неоднозначны [2, 6, 10]. Все это требует разработки дифференцированного подхода к назначению данной группы препаратов при ХСН. Перспективной, по мнению Hansen J. [9], является комбинация с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которая может нивелировать ряд отрицательных воздействий антагонистов кальция при ХСН.

Таким образом, целью данного исследования было сравнительное изучение клинической эффективности и влияния на процесс ремоделирования ЛЖ у больных ГБ, осложненной ХСН, двух комбинаций препаратов. Первая: комбинация ингибитора АПФ – эналаприла и бета-блокатора – атенолола; вторая: комбинация ингибитора АПФ – эналаприла и пролонгированной формы антагониста кальция – нифедипина (кордафлекс-ретард).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 54 больных гипертонической болезнью (28 женщин и 26 мужчин, средний возраст  $52,7 \pm 4,8$  года), осложненной хронической сердечной недостаточностью I и II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), которые составили две исследуемые группы. Каждая из этих групп была разделена на две равные подгруппы. Первая подгруппа получала лечение в виде комбинации ингибитора АПФ эналаприла и бета-блокатора атенолола, вторая подгруппа получала комбинацию эналаприла и пролонгированной формы антагониста кальция нифедипина (кордафлекс-ретард). Подбор доз препаратов осуществлялся индивидуально до достижения стойкого гипотензивного эффекта. Средние дозы препаратов составили: эналаприла – 20 мг, атенолола – 50 мг, кордафлекса-ретарда – 20 мг. Подгруппы были рандомизированы по полу, возрасту и тяжести ХСН. Лечение препаратами осуществлялось в течение 3 месяцев.

Клиническое обследование пациентов проводили до и после курса лечения. Для объективизации динамики симптомов ХСН использовалась балльная шкала по Ишияма [8], где каждому симптому присваивался определенный балл, а сумма баллов отражала степень тяжести состояния пациента.

Эхокардиографическое исследование также проводилось до и после курса лечения в одно-, двух-, импульсном и постоянно-волновом доплере-

ровском режимах на аппарате «Acuson 128XP10» (Япония) с синхронной регистрацией ЭКГ. Производились следующие измерения: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖПд, МЖПс, см); толщина задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу (ЗСд, ЗСс, см); конечный диастолический переднезадний размер левого желудочка (КДР, мм); конечный систолический переднезадний размер левого желудочка (КСР, мм). Конечный диастолический объем левого желудочка (КДО, мл) и конечный систолический объем ЛЖ (КСО, мл) рассчитывались по формуле «площадь-длина». Определялись следующие показатели: фракция выброса ЛЖ (ФВ, %), масса миокарда ЛЖ (ММ, гр.), ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, мл/мин). Использовались также расчетные индексированные к площади поверхности тела показатели КДО, КСО, ММ, МО, обозначаемые соответственно КДОИ, КСОИ, ММИ, МИ. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали:  $OТС = (МЖПд + ЗСд) / КДР$ . Расчет систолического миокардиального стресса (МС в  $дин/см^2$ ) производился по формуле [3]:  $МС = Адс \times КСР / 4 \times ЗСс \times (1 + ЗСс / КСР)$ , где Адс – систолическое артериальное давление. Помимо этого рассчитывали следующие показатели, связывающие сократительную функцию ЛЖ и его геометрию [11]: отношение миокардиального стресса и индексированного конечного систолического объема – МС/КСОИ; отношение фракции выброса и миокардиального стресса – ФВ/МС.

Диастолические свойства левого желудочка исследовались путем изучения спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП). Определялись: максимальная скорость трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ , м/с); максимальная скорость трансмитрального диастолического потока в период позднего наполнения ЛЖ ( $V_a$ , м/с); Е/А – отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения; время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР, мс).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ «Statistica – 5,0 for Windows» (StatSoft.Inc, 1995). Все значения представлены в виде М (среднее)  $\pm$  m (стандартное отклонение).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о динамике основных показателей структурно-функционального состояния ЛЖ и клинического статуса пациентов с ХСН ФК I обеих подгрупп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика показателей клинического статуса и структурно-функционального состояния ЛЖ у больных гипертонической болезнью с ХСН I ФК под влиянием лечения эналаприлом с атенололом (А) и эналаприлом с кордафлексом-ретардом (Б) (\* –  $p_{T-Вилкоксона} < 0,05$  по сравнению с тем же показателем до лечения)

Показатель	А		Б	
	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
Балл по шкале Ишияма	2,04±0,18	1,38±0,12*	2,18±0,23	1,33±0,16*
ММ (г)	296,1±19,8	255,9±21,7*	313,1±31,3	282,4±19,6*
КДР (мм)	53,4±1,7	50,2±1,8	52,0±1,4	50,8±1,1
КСР (мм)	35,2±2,5	27,6±2,9*	35,1±1,1	32,7±1,3
КДОИ (мл/м <sup>2</sup> )	69,9±4,6	62,8±5,2	64,9±5,1	64,5±5,3
КСОИ (мл/м <sup>2</sup> )	26,2±3,5	15,0±3,3*	26,0±2,9	22,7±2,2*
ФВ (%)	62,5±3,6	68,1±4,3	59,1±2,4	65,0±1,5*
УО (мл)	86,1±4,9	90,8±5,2	77,0±8,6	79,5±9,3
ОТС	0,47±0,01	0,46±0,02	0,47±0,01	0,45±0,01*
МЖПд (см)	1,29±0,04	1,20±0,04*	1,24±0,03	1,19±0,04
ЗСд (см)	1,23±0,05	1,12±0,04*	1,22±0,04	1,16±0,03*
МС (дин/см <sup>2</sup> )	266,3±6,9	163,9±9,8*	270,9±8,2	184,8±9,4*
ФВ/МС	0,235±0,044	0,464±0,051*	0,221±0,035	0,351±0,042*
МС/КСОИ	10,2±0,9	10,9±0,8	10,4±0,7	8,1±0,8*
$V_e$ (м/с)	0,500±0,039	0,551±0,042	0,444±0,025	0,607±0,091*
$V_a$ (м/с)	0,551±0,039	0,460±0,031*	0,597±0,036	0,557±0,048
Е/А	0,91±0,10	1,19±0,13*	0,87±0,09	1,16±0,11*
ВИР (мс)	104,2±6,3	95,7±4,9	115,8±6,9	95,3±4,8*

Как видно из полученных данных, лечение обеими комбинациями препаратов привело к существенному снижению проявлений сердечной недостаточности у этих пациентов. Причем лечение комбинацией ингибитора АПФ и антагониста кальция привело к достоверно более выраженным позитивным сдвигам клинической симптоматики у данной категории больных. Так, суммарный средний балл по шкале Ишияма снизился в подгруппах леченых эналаприлом с атенололом и эналаприлом с кордафлексом-ретардом на 31,8±2,6% и 39,1±2,9% соответственно ( $p_{T-Вилкоксона} < 0,05$ ).

Положительная динамика клинических симптомов в обеих подгруппах сопровождалась позитивными изменениями показателей ремоделирования ЛЖ. Наблюдалось значительное снижение уровня испытываемой миокардом ЛЖ нагрузки (МС), толщины стенок и массы миокарда, а также размеров и объемов ЛЖ.

Все это привело к улучшению функционального состояния ЛЖ. Отмечалось достоверное изменение структуры диастолического наполнения (Е/А) в сторону нормализации данного показателя. Причем, если в подгруппе леченых эналаприлом с кордафлексом-ретардом это происходило за счет увеличения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ, то в подгруппе леченых эналаприлом с атенололом в основном за счет снижения скорости трансмитрального потока в систолу предсердия.

Произошли также существенные изменения сократительной способности миокарда ЛЖ. Как видно из представленных данных, терапия обеими комбинациями препаратов привела к достоверно-

му увеличению фракции выброса, отражающей состояние глобальной сократимости ЛЖ. Однако данный показатель и до лечения был в пределах нормальных значений. Поэтому более значимым представляется изменение другого показателя – ФВ/МС, отражающего степень соответствия глобальной сократимости ЛЖ испытываемой им при данной геометрии нагрузке (миокардиальному стрессу). Что отражает также состояние сократительной способности непосредственно сердечных миоцитов [11].

Успешная терапия обеими комбинациями препаратов, за счет значительного снижения уровня постнагрузки и изменения геометрии ЛЖ, привела к существенному увеличению контрактильности кардиомиоцитов и возрастанию числовых значений ФВ/МС (табл. 1). Что также дополнительно повлияло и на позитивные сдвиги диастолической функции сердца.

При сравнительном анализе изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ под влиянием обеих комбинаций препаратов необходимо отметить, что комбинация эналаприла с кордафлексом-ретардом у пациентов с ХСН ФК I приводила к более выраженному снижению относительной толщины стенки и улучшению релаксации миокарда ЛЖ. Это проявилось в достоверном укорочении времени изоволюмического расслабления (табл. 1). В то время как в другой подгруппе данных изменений не наблюдалось. В значительной степени это можно объяснить особенностью механизма действия антагонистов кальция, существенно улучшающих процесс расслабления сердечных клеток.

Таким образом, в целом лечение обеими комбинациями препаратов было достаточно эффективным и привело к существенным позитивным сдвигам как клинического состояния, так и структурно-функционального статуса ЛЖ у данной категории пациентов.

Более неоднозначными представляются результаты лечения пациентов гипертонической болезнью, осложненной ХСН II ФК, приведенные в таблице 2.

Полученные результаты показывают, что сочетание эналаприла с ателололом приводило у данной категории больных к более выраженному снижению тяжести клинических проявлений ХСН, чем сочетание с кордафлексом-ретардом ( $34,1 \pm 2,4\%$  против  $18,7 \pm 3,8\%$ ,  $p_{\text{Т-Вилкоксона}} < 0,05$ ).

Несмотря на то, что обе комбинации препаратов позволяли добиться эффективного контроля артериального давления в пределах нормаль-

Таблица 2. Динамика показателей клинического статуса и структурно-функционального состояния ЛЖ у больных гипертонической болезнью с ХСН II ФК под влиянием лечения эналаприлом с ателололом (А) и эналаприлом с кордафлексом-ретардом (Б) (\* -  $p_{\text{Т-Вилкоксона}} < 0,05$  по сравнению с тем же показателем до лечения).

Показатель	А		Б	
	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)
Балл по шкале Ишияма	5,4±0,35	3,58±0,21*	5,20±0,36	4,23±0,28*
ММ (г)	319,7±12,5	243,3±18,4*	327,7±17,0	296,3±19,4*
КДР (мм)	56,3±1,2	52,1±0,9*	53,7±1,1	50,2±1,3*
КСР (мм)	40,1±1,0	32,9±0,8*	39,2±1,0	34,9±1,1*
КДОИ (мл/м <sup>2</sup> )	81,8±7,2	68,4±6,9*	73,5±5,8	62,8±5,6*
КСОИ (мл/м <sup>2</sup> )	37,0±5,3	23,1±5,5*	35,1±3,2	28,4±4,6*
ФВ (%)	54,7±1,9	66,3±2,3*	52,2±2,0	57,8±2,4*
УО (мл)	85,1±5,3	86,3±4,2	72,7±4,1	65,3±3,9
ОТС	0,45±0,02	0,41±0,02*	0,46±0,02	0,45±0,03
МЖПд (см)	1,27±0,03	1,12±0,02*	1,27±0,02	1,18±0,02*
ЗСд (см)	1,26±0,02	1,03±0,03*	1,27±0,03	1,19±0,03
МС (дин/см <sup>2</sup> )	304,0±19,6	203,3±21,2*	299,1±18,9	212,2±19,3*
ФВ/МС	0,180±0,049	0,326±0,053*	0,174±0,041	0,272±0,038*
МС/КСОИ	8,2±0,6	8,8±0,8	8,5±0,7	7,6±0,8*
Ve (м/с)	0,632±0,031	0,565±0,029*	0,622±0,032	0,748±0,058*
Va (м/с)	0,526±0,029	0,561±0,023	0,505±0,026	0,426±0,045*
Е/А	1,24±0,16	1,09±0,12	1,23±0,13	1,75±0,24*
ВИР (мс)	103,0±3,8	100,0±3,2	102,8±3,4	112,6±3,2*

ных значений, воздействие их на показатели ремоделирования ЛЖ было неодинаковым. Так, у пациентов первой подгруппы (эналаприл с ателололом) отмечено более значительное снижение степени гипертрофии миокарда: массы миокарда и толщины стенок ЛЖ. Это привело к достоверному уменьшению относительной толщины стенки ЛЖ, что является благоприятным у данных пациентов. В другой подгруппе, несмотря на имеющуюся положительную тенденцию, изменения были недостоверны.

В среднем обе комбинации препаратов позволяли существенно снизить испытываемую миокардом ЛЖ нагрузку (МС) на  $33,2 \pm 3,1\%$  в подгруппе получавших эналаприл с ателололом и на  $29,3 \pm 2,6\%$  при сочетании эналаприла с кордафлексом-ретардом ( $p_{\text{Т-Вилкоксона}} > 0,05$ ). Однако увеличение сократимости миокарда (ФВ/МС) было более существенным в подгруппе леченых эналаприлом и ателололом.

Еще более существенными были различия указанных комбинаций по влиянию их на диастолическую функцию ЛЖ. Комбинация эналаприла с кордафлексом-ретардом привела к значительному увеличению отношения Е/А в основном за счет увеличения скорости раннего диастолического наполнения. И хотя в среднем значения Е/А после лечения стали близки к нормальным, однако однозначно толковать данные изменения как позитивные нельзя. Так у 5 пациентов изменение структуры диастолического наполнения можно характеризовать как диастолическую дисфункцию

ЛЖ по рестриктивному типу. У этих же пациентов отмечался низкий клинический эффект указанной комбинации, а положительное воздействие на структурно-функциональное состояние ЛЖ было минимальным.

При анализе причин данного явления было отмечено, что у всех этих пациентов наблюдалось ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии, в то время как у остальных пациентов этой подгруппы имела место концентрическая гипертрофия левого желудочка. Полученные данные во многом согласуются с результатами Шатковского Н.П. и Моисеева В.С. (1992) [7], полученными при исследовании влияния лечения антагонистами кальция на структурно-функциональное состояние и клиническое течение ХСН у больных. Было показано, что эффективность лечения данными препаратами в значительной мере зависит от выраженности ремоделирования ЛЖ и его типа.

В чем же причина низкой клинической эффективности антагонистов кальция и парадоксального отрицательного влияния на диастолическую функцию сердца у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ?

Как известно, в основе прогрессирования ХСН лежит ремоделирование ЛЖ, которое является сложным комплексным процессом изменения структурно-функционального состояния сердца и имеет фазовый характер. Развитие эксцентрической гипертрофии сопровождается прогрессированием ХСН, и встречаемость данного типа ремоделирования ЛЖ среди больных увеличивается по мере нарастания тяжести ХСН. Развитие нарушений

диастолической функции ЛЖ по мере прогрессирования заболевания связано не только с изменением свойств гипертрофированных кардиомиоцитов, но и с нарушением клеточно-стромального соотношения (фиброз) в мышце сердца, приводящим к увеличению ригидности ЛЖ. Т. е. в определении диастолических свойств сердца состояние кардиомиоцитов и их способность к расслаблению постепенно утрачивает свое значение. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания, утрачивается и способность антагонистов кальция оказывать свое положительное действие на диастолическую функцию, геометрические показатели ЛЖ и на клиническое состояние больного.

Все это требует от клинициста строго индивидуального подхода к назначению препаратов группы антагонистов кальция таким пациентам. Необходимо ориентироваться не только на гипотензивный эффект препарата, но и учитывать тип ремоделирования ЛЖ у данного больного.

## ВЫВОДЫ

1. Использование обеих комбинаций препаратов (эналаприл с атенололом и эналаприл с кордафлексом-ретардом) у больных гипертонической болезнью, осложненной ХСН ФК I, является клинически эффективным и приводит к положительным изменениям геометрии и функции ЛЖ.

2. Наличие у пациента гипертонической болезни с ХСН II ФК ремоделирования ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии может служить противопоказанием к включению в схему лечения препаратов антагонистов кальция группы нифедипина.

## Список использованной литературы:

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 1995. Т. 35. N4. С. 4-12.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Как лечить диастолическую дисфункцию сердца? // Consilium medicum. 2002. Т. 4. N3. С. 114-117.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // Кардиология. 1996. Т. 36. N4. С. 15-22.
4. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная Недостаточность. 2002. Т.3. N 2. С. 7-11.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная Недостаточность. 2000. Т. 1. N2. С. 49-53.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М. «ИНСАЙТ», 1997. – 80 с.
7. Шатковский Н.П., Моисеев В.С. Эффективность нифедипина при сердечной недостаточности в зависимости от морфофункционального типа поражения миокарда // Клиническая фармакология и терапия. 1992. N1. С. 20-25.
8. Ishiyama T., Morita Y., Toyama S. et al. – A clinical study of the effect of coenzyme Q on congestive heart failure // Jap. Heart J. 1976. Vol.17, N1. P. 32-42.
9. Hansen J. – ACE-inhibitors and calcium antagonists in the treatment of congestive heart failure // Cardiovasc Drug Therapy. 1995. Vol. 9. P.503-507.
10. Packer M. – Calcium channel blockers in chronic heart failure. The risk of physiologically rational therapy // Circulation. 1990. Vol. 82. P.2254-2257.
11. Taniguchi K., Kawamoto T., Kuki S. et al. – Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation // Clin. Cardiol. 2000. Vol. 23. P.608-614.