

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ С ЭКСЦЕНТРИЧЕСКИМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ГЕНЕЗА

Сумский государственный университет

Д-р мед. наук Н. В. Демикова

Хроническая перегрузка левого желудочка при артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек приводит к его ремоделированию. При анализе эффективности комбинированного лечения у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и эксцентрическим ремоделированием левого желудочка обследовано 102 больных с артериальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом. Изменения объемов сердца, мышечной массы и диастолической функции позволяют утверждать, что комбинированное применение фозиноприла и амлодипина вызывает регрессию эксцентрической гипертрофии, нормализуя гемодинамические показатели. Улучшение процессов диастолической релаксации миокарда левого желудочка вносит свой вклад в оптимизацию гемодинамики и увеличение фракции выброса. Использование индапамида в качестве дополнительного антигипертензивного мочегонного препарата уменьшает жесткость миокарда и улучшает его релаксацию.

Ключевые слова: систолическая дисфункция левого желудочка, ремоделирование, фозиноприл, амлодипин, индапамид.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ З ЕКСЦЕНТРИЧНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НИРКОВОГО ГЕНЕЗУ

Д-р мед. наук Н. В. Демікова

Хронічне перевантаження лівого шлуночка у разі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок призводить до його ремоделювання. Під час аналізу ефективності комбінованого лікування у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка й ексцентричним ремоделюванням лівого шлуночка обстежено 102 хворих на артеріальну гіпертензію і хронічний гломерулонефрит. Зміни об'ємів серця, м'язової маси й діастолічної функції дають змогу стверджувати, що комбіноване застосування фозиноприлу та амлодипіну викликає регресію ексцентричної гіпертрофії, нормалізуючи гемодинамічні показники. Поліпшення процесів діастолічної релаксації міокарда лівого шлуночка робить внесок в оптимізацію гемодинаміки і збільшення фракції викиду. Застосування індапаміду як додаткового антигіпертензивного сечогінного препарату зменшує жорсткість міокарда й поліпшує його релаксацію.

Ключові слова: систолічна дисфункція лівого шлуночка, ремоделювання, фозиноприл, амлодипін, індапамід.

CORRECTION OF SYSTOLIC DYSFUNCTION WITH ECCENTRIC LEFT VENTRICULAR REMODELING IN RENAL HYPERTENSIVE PATIENTS

N. V. Demikhova

Chronic overload of the left ventricle in patients with arterial hypertension in patients with chronic kidney disease leads to its remodeling. In the analysis of the effectiveness of the combined treatment of patients with left ventricle systolic dysfunction and eccentric left ventricle remodeling were examined 102 patients with hypertension and chronic glomerulonephritis. Changes in the volume of the heart, muscle mass and diastolic function suggest that the combined use of amlodipine and fosinopril and cause regression of eccentric hypertrophy, normalizing hemodynamic parameters. Improvement of diastolic relaxation of the left ventricle myocardium processes contributes to the optimization of hemodynamics and increase in ejection fraction. Using indapamide, as an additional antihypertensive diuretic drug, reduces the stiffness of the myocardium and improve its relaxation.

Keywords: left ventricular systolic dysfunction, remodeling, fosinopril, amlodipine, indapamide.

Больные с артериальной гипертензией (АГ) почечного происхождения при хронической болезни почек (ХБП) и эссенциальной гипертензией, с одинаковыми проявлениями

атеросклероза существенно отличаются в качественном и количественном поражении органов-мишеней [2, 4]. Темпы прогрессирования атеросклероза и выраженность

структурных повреждений почек и органов-мишеней при ренопаренхиматозной АГ выше, чем в случае эссенциальной, что связано с функционированием нейрогуморальных регуляторных систем [5, 6, 12].

У большинства больных ХБП III–IV стадий формируется АГ, однако не все механизмы ее развития могут быть признаны нефрогенными, поскольку тесно объединяют как почечные, так и экстраренальные факторы [3, 7].

Частота гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных с почечной недостаточностью варьирует от 38,9 до 95 % [9]. Данные о геометрической модели гипертрофии ЛЖ у пациентов с ХБП противоречивы. Некоторые исследования демонстрируют преобладание эксцентрической гипертрофии — 63 % [8], другие, наоборот, — преобладание концентрической гипертрофии, которая наблюдается у 40–63 % [10]. Изменение структурно-функциональных параметров приводит к усилению жесткости миокарда, которая увеличивается при фиброзе, инфильтрации, нарушении структуры мышечных волокон [1, 11].

Цель работы — проанализировать эффективность комбинированного антигипертензивного лечения у больных с систолической дисфункцией и эксцентрическим ремоделированием ЛЖ при АГ почечного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 больных в возрасте 16–74 лет с АГ и хроническим гломерулонефритом (ХГН). Среди обследованных было 66 мужчин (64,42 %) и 36 женщин (35,58 %).

Контрольную группу составили 25 условно здоровых лиц, 15 мужчин и 10 женщин в возрасте 18–64 лет. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Степень АГ определяли согласно классификации ESH/ESC (2007). При установлении диагноза использовали классификацию АГ по уровню артериального давления (АД) (мм рт. ст.) и поражению органов-мишеней (Европейское общество гипертензии/Европейское общество кардиологов, 2007), классификацию ХСН Стражеско и Василенко (стадия ХСН) и Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов — NYHA–New York Heart Association Functional Classification (функциональный класс ХСН), а также классификацию ХБП (NKF, США).

По стадиям ХБП больные были распределены следующим образом: у 56 (55,8 %) диагностирована I стадия, у 31 (28,8 %) — II ст., у 12 (11,6 %) — III ст., у 3 (3,8 %) — IV ст. Распределение основной группы согласно классификации по степени АГ при хроническом ГН: I — у 34 (33,7 %), II — у 56 (54,8 %), III — у 12 (11,5 %) больных.

Клиническое обследование больных включило жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные объективного статуса, биохимические и инструментальные обследования. Определена клиническая характеристика больных с хроническим кардиоренальным синдромом (табл. 1).

Изучение центральной гемодинамики, оценку функции ЛЖ, структурно-функциональных характеристик миокарда в систолу и диастолу, массы миокарда и гипертрофии

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с АГ почечного генеза (M±SD) (n = 102)

Показатель	I	II	III	IV
Суточная протеинурия, г/л	1,1±0,41	0,67±0,48	1,49±0,4	0,9±0,25
Общий белок крови, г/л	72,4±2,72	69±5,6	67,6±3,2	64±2,1
Креатинин крови, мг/дл	0,063±0,006	0,07±0,008	0,2±0,02	0,66±0,03
Мочевина, ммоль/л	4,6±0,45	6,012±1,09	13,5±1,34	23,4±2,26
Фильтрация, мл/мин/м ²	112,43±5,73	96,075±5,5	54,69±6,7	22,63±3,38
Реабсорбция	98,25±0,4	98,5±0,35	96,9±0,43	93,5±0,81
Нб, г/л	126,2±14,4	126,3±20,5	104,6±13,7	92,6±20,3
КР, %	98,1±11,2	80,4±2,5	74,2±3,8	60,6±2,8
ФВ, %	61,9±9,1	58,6±10,8	46,7±11,6	42,3±13,2
ФВ < 45 %, n (% по группе)	6 (10,3 %)	12 (40,0 %)	8 (66,7 %)	3 (100 %)
Всего, n (%)	56 (55,8 %)	31 (28,8 %)	12 (11,6 %)	3 (3,8 %)

миокарда проводили на ультразвуковом аппарате HD11XE Phillips, США. Измеряли линейные и объемные размеры ЛЖ, рассчитывали отношение полученных показателей к площади поверхности тела, также оценивали тип ремоделирования ЛЖ, гипертрофию ЛЖ при значении индекса массы миокарда (ИММЛЖ) 125 г/м^2 у мужчин и до 110 г/м^2 у женщин. Геометрическую модель ЛЖ устанавливали с учетом относительной толщины стенки (ОТС) и ИММЛЖ: концентрическое ремоделирование (КР) — при ИММЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$ и ОТС ЛЖ более $0,45$ см, концентрическая гипертрофия (КГ) — при ИММЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$ и ОТС $> 0,45$, эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) — при ИММЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$ и ОТС до $0,45$ см. Нормальной геометрией (НГ) ЛЖ считали ИММЛЖ 125 г/м^2 и ОТС $0,45$ см. Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость потока крови предсердной систолы (А), соотношение Е/А, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и замедление раннего диастолического наполнения (DT) [1]. Тип замедленной релаксации диагностировали при $E < A$, $E/A < 1$, $DT > 220$ мс, $IVRT > 100$ мс. Псевдонормальный тип диагностировали при E/A от 1 до 2, $DT = 150\text{--}220$ мс, $IVRT 60\text{--}100$ мс.

Длительность наблюдения составила 12 мес. Начальным этапом медикаментозной терапии было предусмотрено использование ингибиторов АПФ (ИАПФ) — фозиноприла $10\text{--}20$ мг/сут или сартана — лозартана калия $50\text{--}100$ мг/сут. Терапию проводили в нескольких режимах: у больных с КР и КГ были использованы ИАПФ или сартан, а также дополнительно β -адреноблокатор (карведилол 25 мг/сут); при ЭГ с умеренным снижением ФВ — ИАПФ и амлодипин 5 мг/сут; при ЭГ со сниженной систолической функцией дополнительно использовали мочегонные — индапамид $1,5$ мг/сут или гидрохлортиазид $12,5$ мг/сут.

Полученные данные были унифицированы и обработаны методом вариационной статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007

и Statistica for Windows 6,0 с использованием t-критерия Стьюдента. Рассчитывали значение среднего арифметического (М), погрешности среднего арифметического (m), стандартного отклонения (σ) в группах. При отсутствии нормального распределения показателей использовали вычисления медианы (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75). Различия были достоверны при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная терапия амлодипином и фозиноприлом была проведена у 36 больных, причем исходная величина конечного систолического объема (КСО) составляла $90,0$ мл ($71,1$; $112,8$). После 12 мес. терапии КСО уменьшился до $48,0$ мл ($35,0$; $56,3$), что составляло $46,7\%$ ($p = 0,002$). Аналогичные изменения были установлены и для конечного диастолического объема (КДО). Исходная величина КДО составляла $188,2$ мл ($160,2$; $231,7$). Под влиянием комбинированного лечения уменьшение КДО произошло на $37,5\%$ ($p = 0,002$). УО составлял $95,1$ мл ($82,5$; $99,8$), а после лечения УО снизился на $21,2\%$ ($p = 0,002$). Уменьшился также сердечный индекс (СИ) до $2,6$ л \times мин/ м^2 ($1,9$; $3,3$), что составило $21,2\%$ ($p = 0,028$). Указанные изменения объемов сердца и гемодинамики сопровождались увеличением ФВ на $23,2\%$ ($p = 0,0003$). Произошло значительное уменьшение показателя ИММЛЖ. При исходном уровне $152,2 \text{ г/м}^2$ ($114,9$; $197,8$) под влиянием лечения он уменьшился до $95,3 \text{ г/м}^2$ ($88,6$; $170,9$), или на $37,4\%$ ($p = 0,003$).

Показатели диастолической функции ЛЖ изменились под влиянием фозиноприла и амлодипина следующим образом: скорость Е увеличилась с $0,54$ ($0,39$; $0,767$) до $0,57$ м/с ($0,45$; $0,71$), или на $5,3\%$ ($p = 0,0008$).

При одновременном лечении фозиноприлом и амлодипином увеличились показатели, характеризующие сократимость левого предсердия, что нашло отражение в уменьшении скорости А с $0,38$ ($0,33$; $0,44$) до $0,37$ м/с ($0,32$; $0,41$), или на $2,6\%$. Это привело к увеличению коэффициента Е/А на $8,3\%$ ($p = 0,032$). Такой характер изменений показателя Е/А свидетельствует об улучшении диастолической функции

за счет улучшения процессов релаксации миокарда ЛЖ, возможно, за счет уменьшения фиброза миокарда. Отмечено также уменьшение DT с 180,0 (150,0; 220,0) до 160 мс (150,0; 200,0), или на 11,19 %, $p = 0,043$. Отмечено также укорочение интервала IVRT на 1,8 % ($p = 0,024$) и уменьшение среднего давления в легочной артерии с 26,7 (24,7; 31,6) до 22,4 мм рт. ст. (20,1; 28,4), или на 16,1 % ($p = 0,001$).

Изменения объемов сердца, мышечной массы и диастолической функции позволяют утверждать, что комбинированное применение таких антигипертензивных препаратов, как фозиноприл и амлодипин, которые обладают многими плеiotропными эффектами и многогранным фармакодинамическим действием, вызывают регрессию ЭГ, нормализуя гемодинамические показатели. К тому же, улучшение процессов диастолической релаксации миокарда ЛЖ вносит свой вклад в оптимизацию гемодинамики и увеличение ФВ.

Влияние комбинированного лечения на структурно-функциональные показатели миокарда ЛЖ изучено у больных с ЭГ ЛЖ, пониженной ФВ и нефротическим синдромом с использованием мочегонных средств у больных с комбинированным применением ИАПФ + карведилол + гидрохлортиазид; ИАПФ + карведилол + индапамид. Проанализированы наиболее информативные показатели, характеризующие состояние объемов миокарда, состояние гемодинамики и диастолической функции.

Исходная величина КСО в группе больных, принимавших ИАПФ + карведилол + гидрохлортиазид, составляла 74,3 мл (62,4; 103,0), у больных, принимавших ИАПФ + карведилол + индапамид — 90,0 мл (75,6; 122,0). У больных первой группы произошло увеличение КСО на 4,2 % ($p = 0,008$), в то время как во второй группе больных КСО уменьшился, соответственно, до 58,3 мл (50,9; 75,9), или на 35,2 % ($p = 0,0003$). Подобная динамика установлена для КДО. Если в первой группе больных он слегка увеличился с 153,7 (129,4; 201,0) до 161,0 мл (134,6; 210,4), или на 4,5 % ($p = 0,013$), то в остальных уменьшился с 187,7 (154,3; 210,5) до 138,1 мл (117,5; 151,3), или на 26,4 %, $p = 0,004$.

Изменения УО характеризовались незначительным увеличением на 5,1 % ($p = 0,008$) у больных с применением гидрохлортиазид и уменьшением на 12,4 % ($p = 0,001$) у больных, принимавших индапамид. Установлено также уменьшение ИММЛЖ в обеих группах больных на 8,4 % ($p = 0,021$) и на 31,0 % ($p = 0,0001$). Снижение величин СИ было отмечено в равной степени в обеих группах больных. При одновременном применении ИАПФ + карведилол + гидрохлортиазид СИ уменьшился с 3,2 (2,6; 3,9) до 2,2 л × мин/м² (1,6; 2,9) — на 31,3 % ($p = 0,001$), в группе с ИАПФ + карведилол + индапамид с 3,1 (2,6; 3,8) до 2,3 л × мин/м² (2,0; 2,8) — на 25,8 % ($p = 0,002$). Эти изменения характеризовались увеличением ФВ на 7,3 ($p = 0,002$) и 10,0 % ($p = 0,003$), соответственно.

Изменения показателей, характеризующих диастолическую функцию, заключались в увеличении скорости E и уменьшении скорости A, что привело к росту коэффициента E/A. В группе, принимавших гидрохлортиазид, E увеличилось на 1,7 %, а в группе, принимавших индапамид, — на 7,5 % ($p = 0,006$), то есть достоверное увеличение произошло только у больных, получавших индапамид.

Уменьшение показателя E/A составило 5,1 ($p = 0,042$) и 8,1 % ($p = 0,004$), соответственно. Однако сочетание изменений скоростей наполнения существенно отразилось на характеристике диастолической функции и приблизило ее параметры в виде коэффициента E/A к увеличению в сторону нормальных показателей. Так, в группе больных, получающих ИАПФ + карведилол + гидрохлортиазид, величина коэффициента увеличилась с 1,51 (1,22; 1,86) до 1,61 мл (1,34; 1,95), или на 6,2 %. В группе больных, получавших ИАПФ + карведилол + индапамид, коэффициент E/A увеличился с 1,45 (1,00; 1,71) до 1,70 мл (1,24; 1,92), или на 14,7 % ($p = 0,0007$).

Резюмируя изложенное, можно сказать, что использование индапамида в качестве дополнительного антигипертензивного мочегонного препарата характеризуется более значительной перестройкой функции диастолического наполнения с увеличением скорости E и коэффициента E/A. Это свидетельствует об уменьшении

жесткости миокарда и улучшении его релаксации. Из других положительных воздействий терапии индапамидом в сочетании с другими препаратами следует отметить укорочение интервала DT на 11,1 % ($p = 0,0002$) одновременно с сокращением интервала IVRT в обеих группах больных на 7,9 ($p = 0,028$) и на 7,8 % ($p = 0,036$), соответственно. Об улучшении гемодинамических возможностей миокарда свидетельствовало также уменьшение среднего давления в легочной артерии на 12 % ($p = 0,009$).

ВЫВОДЫ

1. У больных с АГ почечного генеза с систолической дисфункцией комбинированное

применение фозиноприла и амлодипина вызывает регрессию ЭГ, улучшает процессы диастолической релаксации миокарда ЛЖ и увеличение ФВ.

2. У больных с АГ почечного генеза с систолической дисфункцией и ЭГ ЛЖ использование индапамида в качестве дополнительного антигипертензивного препарата приводит к улучшению диастолической функции с увеличением скорости E и коэффициента E/A, что в перспективе позволяет рекомендовать индапамид у данной категории пациентов с целью замедления развития сердечной недостаточности через улучшение функции миокарда ЛЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Appleton C.* Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue / C. Appleton // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 21. — P. 1697–1700.
2. *Bernal J.* Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: potential for pharmacologic intervention / J. Bernal, S. Pitta, D. Thatai // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2006. — Vol. 6, № 6. — P. 373–381.
3. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improve Global Outcomes Controversies Conference / N. W Levin, P. Kotanko, K. U. Eckardt [et al.] // Kidney Int. — 2010. — Vol. 77. — P. 273–284.
4. *Cheng S.* Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling / S. Cheng, R. S. Vasan // Circulation. — 2011. — Vol. 124 (20). — P. 516–519.
5. *González A.* New targets to treat the structural remodeling of the myocardium / A. González // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 58, № 18. — P. 1833–1843.
6. *Ha J. W.* Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective / J. W. Ha, J. K. Oh // J. Cardiovasc. Ultrasound. — 2009. — Vol. 17, № 3. — P. 86–95.
7. *Mayosi B. M.* Genome-wide linkage analysis of electrocardiographic and echocardiographic left ventricular hypertrophy in families with hypertension / B. M. Mayosi, P. J. Avery, M. Farral // European Heart Journal. — 2008. — Vol. 29. — P. 525–530.
8. *MacIver D. H.* Is remodeling the dominant compensatory mechanism in both chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction? / D. H. MacIver // Basic Res. Cardiol. — 2010. — Vol. 105, № 2. — P. 227–234.
9. *McCullough P. A.* Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state / P. A. McCullough, C. T. Jurkowitz // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167. — P. 1122–1129.
10. *Panwar R. B.* Atherothrombotic risk factors and premature coronary heart disease in India: a case-control study / R. B. Panwar, R. Gupta, B. K. Gupta // Indian Journal Med. Res. — 2011. — Vol. 134, № 1. — P. 26–32.
11. *Ronco C.* Cardio-renal syndrome: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, S. Anker, P. McCullough // European Heart Journal. — 2010. — Vol. 31. — P. 703–711.
12. *Sciarretta S.* Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction / S. Sciarretta // Clin. Sci (Lond). — 2009. — Vol. 116, № 6. — P. 467–477.