

© Надим Н.М. Альджибрин

УДК 616.124.2-008.46-036.12]-085.225.1

Надим Н.М. Альджибрин

РОЛЬ КАНДЕСАРТАНА И ПЕРИНДОПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХСН**Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Данная работа является фрагментом НИР «Нейрогуморальные эффекты у прогрессированных хронической сердечной недостаточности у больных на артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца с дисфункцией почек и анемическим синдромом», номер гос. регистрации 0111U001395.

Вступление. Проблема лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) сердца остается до сих пор одним из нерешенных вопросов современной кардиологии [1,10]. Наличие сохраненной систолической функции ЛЖ в большинстве крупных контролируемых исследований по ХСН было критерием исключения, поэтому рекомендации по лечению больных с ХСН, строящиеся на основе «медицины доказательств», касались в основном систолической формы синдрома. Что же касается диастолической сердечной недостаточности (СН), то не доказано непосредственное однозначное влияние ни одного лекарственного препарата на основные детерминанты диастолического наполнения желудочков сердца, и суждения о патогенетической терапии больных с диастолической СН преждевременны [3,6].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) наряду с другими блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II), альдостероном максимально приблизились к тому, чтобы стать первым классом препаратов, рекомендованных к лечению пациентов с диастолической СН, т. е. рассматриваться в качестве средств ее патогенетической терапии. Эффективность ингибиторов АПФ значима прежде всего у пациентов именно с гипертонической болезнью (ГБ) — заболеванием «синонимом» диастолической дисфункции (ДД) и наиболее частой причиной развития диастолической СН [3,5,6]. Эта группа препаратов наиболее эффективно воздействует на гипертрофию ЛЖ, что является следствием не только устранения гемодинамических стимулов роста миокарда (универсального свойства всех антигипертензивных препаратов), но и специфического воздействия на патогенетические звенья ДД [2,4]. Несмотря на ожидаемую эффективность ингибиторов АПФ при лечении больных ГБ с ДД ЛЖ, данные литературы оказались противоречивыми [3,5,6,8,10]. Сообщения о влиянии АРА II на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ немногочисленны и неоднозначны. Описано незначительное влияние кандесартана и лозартана на диастолическую функцию ЛЖ сердца у больных ГБ [10]. Доказано, что АРА II имеют не

меньшее, чем ИАПФ, антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки и фибробласты, но более безопасны и лучше переносимы, однако до сих пор ни ингибиторы АПФ, ни АРА II пока однозначно не доказали своей способности улучшать прогноз больных с диастолической СН [2].

Целью данной работы было изучение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла и блокатора ангиотензина II (АРА 2) кандесартана на клиническое течение, внутрисердечную гемодинамику и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных с ХСН.

Объект и методы исследования. Обследовано 105 больных: 45 мужчин и 60 женщин в постменопаузе — с артериальной гипертензией (АГ), осложненной ХСН IIA ст., II ФК (NYHA, 1964), в сочетании со стабильной стенокардией I - II ФК, постинфарктным кардиосклерозом. Средний возраст обследованных составил (61,2±4,6) года (от 43 до 70 лет). ХСН II ФК диагностирована у 62 (60,8%) чел., ХСН III ФК — у 43 (39,2 %) больных. Среднее значение ФК ХСН - 2,4±0,5. Основной причиной ХСН в исследуемой группе была АГ — 105 (100%) человек — различных степеней и длительности заболевания. В этой же группе у 84 (70%) человек в сочетании с АГ была выявлена ИБС. Стенокардия I ФК имела место у 29 (34,5%) больных, II ФК — у 55 (65,5%). Постинфарктный кардиосклероз отмечался у 30 (25%) больных, сахарный диабет 2 типа — у 6 (5%). На основании эхо- и доплерэхокардиографического (ДЭхоКГ) исследования определяли наличие и выраженность систолических и диастолических нарушений. Все пациенты исследуемой группы не имели систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса по Тейхольцу > 45%). Центральную гемодинамику больных с ДЭхоКГ выполнялась в одно- и двухмерном режиме на аппарате фирмы «Ultramark/8» (США) с частотой датчика 5 МГц. При анализе определяли следующие показатели: максимальную скорость трансмитрального кровотока в период раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ; их соотношение (Е/А); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, deceleration time); время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Расчет данных показателей осуществляли согласно общепринятой стандартной методике. В зависимости от трансмитрального диастолического потока.

Нарушения трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое классифицировали, как: с нарушенной релаксацией (Е/А<1); рестриктивный

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

(E/A>1, IVRT<70 мс, DT<150 мс); псевдонормальный (E/A>1, IVRT>70 мс, DT>150 мс) [6,8,10].

Проводили тест с изометрической нагрузкой (подъем нижней конечности под углом в 30–45° к горизонтальной плоскости и удержанием ее с усилием, равным весу ноги, в течение 3 мин), оценивали параметры систолической (КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ) и диастолической функций ЛЖ. На 3й минуте подъема ноги повторно регистрировали пики трансмитрального кровотока (пик E и пик A) и вычисляли их соотношение на высоте нагрузки (E/Анагр.), после этого пациент возвращался в исходное положение. Затем рассчитывали диастолический резерв (ДР) ($\Delta E/A, \%$) по формуле:

$$\Delta E/A\% = \frac{E/A\% \text{ исх.} - E/A\% \text{ нагр.}}{E/A\% \text{ исх.}} \times 100 \%$$

Полученные показатели центральной гемодинамики и ТМДП, определяемую с помощью изометрической физической нагрузки, подставляют в предложенную формулу, характеризующую степень тяжести ДДЛЖ.

Всем больным проводилось тщательное клиническое обследование, включавшее оценку их состояния, динамики функционального класса ХСН (по NYHA); проведение теста 6-минутной ходьбы. При оценке качества жизни использовался опросник Миннесотского университета (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire), разработанный специально для больных с ХСН.

Больные были разделены на 2 группы. В первую группу включены пациенты, которым в дополнение к предварительно оптимизированной базисной терапии (диуретики, дезагреганты, бета-блокаторы, метаболические препараты) назначали периндоприл 4 мг; во вторую группу – больные, которым назначался кандесартан 8 мг.

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью электронных таблиц «Excel –5».

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты изучения влияния ингибитора АПФ периндоприла и блокатора АРА2 кандесартана на клиническое течение, внутрисердечную гемодинамику и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных с ХСН представлены в **таблицах 1,2,3,4**.

Таблица 1

Изменение основных показателей клинического статуса больных на фоне терапии периндоприлом и кандесартаном

Параметр	Исходные данные	I группа	II группа
ФК ХСН	2,4±0,5	2,0±0,48*	1,8±0,29*
6-минутная ходьба, м	344±41	386±57*	402±75*
Опросник MLHFQ, баллы	47,6±2,9	44,3±1,6	41,2±1,5*

Примечание: * - p<0,05;

Таблица 2

Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне терапии периндоприлом и кандесартаном (M±m)

Параметр	Исходные данные	I группа	P	II группа	p
КДР, см	6,53±0,7	6,30±0,5	<0,3	6,16±0,5	<0,09
КСР, см	4,65±0,7	4,41±0,5	<0,3	4,23±0,6	<0,08
КДО, мл	148,4±28,9	138,7±28,2	<0,5	131,7±29,3	0,12
КСО, мл	74,5±19,7	64,8±18,2	<0,3	56,3±18,3	<0,04
ФВ, %	50,7±6	51,8±5,3	<0,3	53,7±5,8	<0,05

Примечание: p - по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

Динамика показателей трансмитрального спектра в покое на фоне приема периндоприла и кандесартана

Параметр	Исходные данные	I группа	P	II группа	p
E, см/с	58,7±0,5	68,9±0,87	<0,05	72,3±0,79	<0,05
A, см/с	78,5±0,37	70,2±0,56	<0,05	61,5±0,63	<0,05
E/A	0,99±0,54	1,05±0,63	<0,5	1,09±0,57	<0,5
IVRT, мс	0,111±0,81	0,110±0,48	<0,5	0,105±0,68	<0,5
DT, мс	0,234±0,02	0,207±0,051	<0,05	0,204±0,04	<0,05

Примечание: p - по сравнению с исходными данными.

Динамика показателей трансмитрального спектра при изометрической пробе на фоне приема периндоприла и кандесартана

Параметр	I группа до пробы	I группа после пробы	II группа до пробы	II группа после пробы
E, см/с	68,9±0,87	60,2±0,53*	72,3±0,79	60,3±0,62*
A, см/с	70,2±0,56	68,2±0,43	61,5±0,63	56,5±0,57*
E/A	1,05±0,63	0,96 ±0,673*	1,09±0,57	0,92±0,61*
IVRT, мс	0,110±0,48	0,105±0,32*	0,105±0,68	0,98±0,38*
DT, мс	0,207±0,051	0,195±0,04*	0,204±0,04	0,108±0,05*
ΔE/A%		8,5		15,6**

Примечание: * - p<0,05 – по сравнению с исходными данными; ** - p<0,05 –сравнивая показатели в группах.

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном воздействии, как периндоприла, так и кандесартана на процесс ремоделирования ЛЖ (уменьшение КДО и КСО, увеличение ФВ). Также выявлено позитивное влияние препаратов на диастолическую функцию ЛЖ, что проявлялось в характерном изменении параметров ТМДП. Так, по данным доплеровского исследования, в покое отмечалось увеличение E и соотношения E/A, уменьшение продолжительности IVRT и DT (на 4,8 и 11% соответственно) в обеих группах. Подобные изменения ТМДП могли свидетельствовать как о тенденции к истинно нормальному типу диастолического наполнения ЛЖ, так и об усугублении диастолических расстройств и приближении ТМДП к так называемому псевдонормальному типу. Проведение пробы с изометрической нагрузкой выявило позитивную динамику диастолического резерва на фоне приема препаратов в первой группе на 8,5% и достоверный прирост диастолического резерва во второй группе на 15,6% (p<0,05).

Учитывая отмечавшееся существенное улучшение клинического статуса пациентов (улучшение ФК ХСН, увеличение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы), можно говорить, что полученные в результате лечения изменения в характере ТМДП в покое и при изометрической нагрузке свидетельствуют именно об улучшении характера диастолического наполнения ЛЖ. Согласно полученным данным на фоне терапии периндоприлом и кандесартаном отмечалось прогрессивное нарастание степени снижения величины E/A и увеличение показателя диастолического резерва, что свидетельствует о создании более благоприятных условий для опорожнения левого предсердия во время предсердной систолы и об

улучшении функционирования механизма "предсердной подкачки".

Как было показано во многих экспериментальных исследованиях [7,8,9], ингибиторы АПФ эффективно подавляют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, что сопровождается снижением жесткости миокарда ЛЖ, однако согласно полученным нами данным можно сказать, что позитивное влияние на жесткость миокарда в большей степени выражено у АРА II.

Выводы.

1. Кандесартан в большей степени, нежели периндоприл улучшает качество жизни и повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с диастолической дисфункцией при ХСН.

2. Как кандесартан, так и периндоприл улучшают клинический статус, оказывают благотворный эффект на объемы ЛЖ и его сократительную способность, улучшают диастолическую функцию у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ.

3. АРА II обладают более выраженным, чем иАПФ эффектом подавления пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, что в значительной степени снижает жесткость миокарда и оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда, о чем свидетельствует достоверный прирост показателя диастолического резерва.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные результаты позволяют внести коррекцию в терапию пациентов, страдающих ХСН с диастолической дисфункцией, как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационарного лечения, значительно улучшив гемодинамические показатели у этих больных, улучив прогноз и качество жизни пациентов с данной патологией.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-эхокардиографическое исследование / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Кардиология 1996. - № 9. - С. 38-50.
2. Беленков Ю.Н. Влияние периндоприла на клиническое течение, внутрисердечную гемодинамику и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.Г. Овчинников // Кардиология. - 1996. - № 9. - С. 38-50.
3. Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2003. - Т.12. - С. 4-14.

4. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // Circulation. - 1977. - Vol.55. - P. 613-618.
5. Ganau A. Agein induces left ventricular concentric remodelling in normotensive subjects / A. Ganau, P.G. Saba, M.J. Roman [et al.] // J.Hypertens. - 1995. - №13. - P. 1818-1822.
6. Hatle L. Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical principles and clinical application / L. Hatle, B. Angelsen. – Philadelphia, 1985. - P.74-253.
7. Herzog C.A. Dismal long term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome / C.A. Herzog // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - Vol.17. - №1. - P. 7-10.
8. Jaeger J.Q. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An overview / J.Q. Jaeger, R.L. Mehta // J. Am. Soc. Nephrol. - 1998;10(2):98-104.
9. Levy D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1990. - №322. - P. 1561-1566.
10. Milagros Fernandez Lucas. Effect of Hypertension Before Beginning Dialysis on Survival of Hemodialysis Patients / Milagros Fernandez Lucas, Carlos Quereda, Jose Luis Teruel [et al.] // Am. J. Kidney Diseases. - 2003. - Vol 41. - №4. - P. 814-821.
11. 2007 European Society of Hypertension– European Society of cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. - 2007. - №21. - P. 1011-1053.

УДК 616.124.2-008.46-036.12]-085.225.1

РОЛЬ КАНДЕСАРТАНА И ПЕРИНДОПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХСН

Надим Н.М.Альджибрин

Резюме. Представлены результаты исследования, в котором проведены сравнительные анализы между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла и блокаторами ангиотензина II (АРА 2) кандесартана, и их влияние на клиническое течение, внутрисердечную гемодинамику и диастолическую функцию левого желудочка у больных с ХСН.

Ключевые слова: лечение диастолической дисфункции, кандесартан, периндоприл.

УДК 616.124.2-008.46-036.12]-085.225.1

РОЛЬ КАНДЕСАРТАНУ ТА ПЕРИНДОПРИЛУ В ЛІКУВАННІ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З ХСН

Надім Н. М. Альджібрін

Резюме. Представлені результати дослідження, в якому проведено порівняльні аналізи між інгібіторами ангиотензинперетворювального ферменту (АПФ) периндоприлу та блокаторами ангиотензину II (АРА 2) кандесартану, та їх вплив на клінічний перебіг, внутрішньосерцеву гемодинаміку і діастолічну функцію лівого шлуночка у хворих з ХСН.

Ключові слова: лікування діастолічної дисфункції, кандесартан, периндоприл.

UDC 616.124.2-008.46-036.12]-085.225.1

Role Candesartan And Perindopril In The Treatment Of Diastolic Dysfunction At Patients With CHF

Nadim N.M. Aljebreen

Summary. Results of studies in which comparative analyses between angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors perindopril and blockers of angiotensin II (ARBs) candesartan and their impact on the clinical course, intracardiac hemodynamics and diastolic left ventricular function at patients with CHF.

Key words: treatment of diastolic dysfunction, candesartan, perindopril.

Стаття надійшла 29.08.2011 р.