



УДК: 616.12-008.331.1-08:615.22

Е.В. Осипов, И.И. Ануфриев, С.А. Затонский, М.И. Нажева

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭПРОСАРТАНОМ

Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра внутренних болезней №2,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: aaaw2001@mail.ru

Цель: оценка влияния длительной терапии препаратом эпросартан на морфофункциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у больных с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы: обследовано 34 пациента с АГ 1-2 степени и нарушением расслабления ЛЖ. Пациенты методом случайной выборки были распределены на две равные группы. В одной из групп пациентам назначалась терапия эпросартаном в дозе 600 мг 1 р/сут., в другой нифедипин 20 мг 2 р/сут. В начале и в конце 48 недельного курса терапии проводилось обследование, включавшее эхокардиоскопию с оценкой показателей морфометрии и диастолической функции ЛЖ.

Результаты: по окончании курса терапии в группе больных, принимавших эпросартан, выявлена достоверная нормализация показателей морфометрии и значимая тенденция к нормализации диастолической функции ЛЖ, в то же время в группе на стандартной терапии изменения были недостоверны.

Заключение: эпросартан можно рассматривать как действенное средство предотвращения развития сердечной недостаточности у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, эпросартан, морфометрия, сердечная недостаточность.

E. V. Osipov, I. I. Anufriev, S. A. Zatonskii, M. I. Nazheva

THE INFLUENCE OF LONG-TIME EPROSARTAN THERAPY ON LEFT VENTRICLE GEOMETRY AND FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIASTOLIC DYSFUNCTION

Rostov State Medical University,

Department of Internal Medicine №2,

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: aaaw2001@mail.ru

Purpose: To study the effects of 48 weeks eprosartan therapy on left ventricle (LV) geometry and function condition. Materials and methods: investigate 34 patients with arterial hypertension 1-2 stage with LV diastolic dysfunction. All patients randomized in 2 groups. Patients in either group received eprosartan in dose 600 mg p/day monotherapy, in other group – 20 mg 2 p/day nifedipine.

Results: At the end of therapy in group with eprosartan occurred reliable normalization geometry and effective tendencies of normalization of diastolic function, at the same time change in other group were non reliable.

Summary: Thus eprosartan is high effective remedy for prevention of HF in patient with arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, diastolic dysfunction, eprosartan, left ventricle geometry, heart failure.



Введение

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) чаще всего развивается на фоне артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца, при которых является одной из причин развития сердечной недостаточности (СН). Интерес к изучению механизмов возникновения и эволюции нарушений диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) у больных АГ связан с всё увеличивающимся количеством больных с СН и нормальной сократительной способностью миокарда. Значение и роль ДДЛЖ в патогенезе, клиническом течении и прогнозе СН установлено лишь в течение последних десятилетий [1].

Основными средствами медикаментозной терапии АГ считаются антагонисты Ca^{++} , ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), β - блокаторы.

Интерес представляет возможность применения препаратов из фармакологической группы антагонистов рецепторов ангиотензина II для предотвращения прогрессирования ДДЛЖ на фоне АГ. Позиции препаратов этой группы в лечении СН не однозначны. В исследованиях ELITE II [2] и Val-HeFT [3] не удалось установить преимуществ АРА над иАПФ при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и были сделаны выводы, что эти препараты могут применяться только при непереносимости иАПФ. АРА доказали свою эффективность как средство профилактики и лечения сердечной недостаточности в трех исследованиях, вошедших в программу SCHARM [4,5,6]. В этих исследованиях тестировался препарат кандесартан, показавший сравнимые характеристики с иАПФ. В то же время недавно завершившееся исследование I-PRESERVE [7] с ирбесартаном не выявило снижения риска смерти и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, а также улучшения какой-либо из вторичных конечных точек, включая качество жизни у больных ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ (следует заметить, что в исследование включали только пожилых пациентов с II-IV классами ХСН). Возможность использования для лечения ДДЛЖ у больных АГ эпросартана, обладающего, наряду со способностью блокировать рецепторы ангиотензина, и способностью снижения тонуса симпатической нервной системы, исследована недостаточно. Известно, что избыточное симпатическое влияние – один из факторов патогенеза СН при АГ.

Цель настоящей работы оценить влияние длительной терапии препаратом эпросартан на морфофункциональное состояние ЛЖ у больных с АГ.

Материал и методы

В исследование включены 34 пациента с АГ 1-2 степени II стадии по классификации ESH/ESC (2007) без клинических признаков хронической СН, но с наличием эхокардиографических признаков ДДЛЖ 1-2 степени (Канадская классификация, 1996), которые методом случайной выборки были распределены на 2 группы.

Группа 1: 17 человек, 7 мужчин, 10 женщин, в возрасте от 34 до 59 лет, средний возраст $40,8 \pm 7,0$ года. Больные этой группы в качестве терапии АГ получали эпросартан (Теветен, Solvay Pharmaceuticals GmbH) в суточной дозе 600 мг в течение 48 недель. В случае недостижения целевых цифр АД в течение 4 недель к терапии добавляли диуретик (индапамид-ретард 1,5 мг/сут).

Группу 2 также составили 17 человек, 8 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 37 до 57 лет, средний возраст которых равнялся $41,7 \pm 5,1$ года. Больным этой группы была назначена терапия нифедипином (Коринфар-ретард, Pliva) в дозе 20 мг 2 р/сут, к которому, как и в первой группе, в случае недостижения целевых уровней АД добавлялся индапамид-ретард 1,5 мг/сут.

В 1 группе АГ 1 степени выявлена у 15 человек, АГ 2 степени – у 3. ДДЛЖ 1 степени тяжести была отмечена у 9, ДДЛЖ 2 степени – у 8 человек. Средняя продолжительность заболевания АГ составила $4,7 \pm 1,5$ года.

Во 2 группе АГ 1 степени выявлена у 12 человек, 2 степени – у 5; ДДЛЖ 1 степени тяжести обнаруживалась у 10 человек, а ДДЛЖ 2 степени тяжести – у 7. Средняя продолжительность заболевания АГ составила $5,1 \pm 1,7$ года.

После проведения курса терапии осуществлялось повторное исследование морфометрических и функциональных показателей ЛЖ.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на ультразвуковом сканере Aspen (Siemens-Acuson) датчиком 3,5 МГц с использованием одно-, двумерного, доплеровского и цветного доплеровского режимов. Расчет вычисляемых показателей производился с помощью стандартных кардиологических программ ультразвукового аппарата с использованием критериев Американского эхокардиографического общества. Измерялись следующие морфометрические параметры: конечный диастолический диаметр ЛЖ – КДД ЛЖ, мм; конечный систолический диаметр ЛЖ – КСД ЛЖ, мм; толщина межжелудочковой перегородки – МЖП, мм; толщина задней стенки ЛЖ – ЗС, мм. Определяли следующие индексированные показатели: массу миокарда левого желудочка – ММ, г по формуле ASE; индекс массы миокарда – иММ = ММ/Стела, г/м².

Определение параметров, характеризующих ДДЛЖ, проводилось при исследовании трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме. Для количественной оценки диастолической функции использовали следующие показатели: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ – $V_{max} E$, м/с; скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ – $V_{max} A$, м/с; соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости позднего диастолического наполнения – E/A , ед.; время изоволюмического расслабления ЛЖ – $IVRT$, с; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения – DT , с.

Стратификация ДД ЛЖ осуществлялась в соответствии с Канадской классификацией. Показателями ДДЛЖ первой степени считали увеличение времени изоволюмического расслабления больше 0,1 с., снижение соотношения E/A меньше 1, DT больше 0,22 с; к показателям ДДЛЖ второй степени относили изменение соотношения E/A меньше 1, $IVRT$ 0,1 с., DT меньше 0,22 с;

Математическая обработка результатов исследования проводилась на IBM совместимой персональной ЭВМ (Pentium-IV) с помощью пакета программ Biostatics, а также с помощью стандартных программ Microsoft Excel 2000. Нами были применены общепринятые критерии вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Результаты представлены в виде значения $M \pm m$. При сравнении между группами использовался критерий достоверности Стьюдента.



Для всех видов анализа статистически значимым считали различия между значениями показателей при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В течение 48-недельного курса терапии все пациенты в обеих группах достигли целевых уровней АД. В 1 группе целевые уровни АД на монотерапии были достигнуты у 12 человек, а во второй – у 14 человек. На фоне 48-недельного курса терапии эпросартаном по данным ЭХО-КС показатели морфофункционального состояния ЛЖ улучшилось.

Полученные данные морфометрии свидетельствуют, что в группе 1 за время наблюдения достоверно ($p < 0,05$) снизились показатели толщины МЖП, ЗС, ММ, и иММ.

Во 2-ой группе значения толщины МЖП, ЗС, ММ, и иММ не претерпели достоверных изменений, хотя и отмечалась тенденция к нормализации этих показателей за время лечения.

Достоверные отличия таких показателей как МЖП, ММ ЛЖ, и иММ ($p < 0,05$) обнаружилось и при сравнительной оценке показателей после 48 недельного курса терапии в группах 1 и 2 (таблица 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели ЛЖ у больных группы 1 и группы 2 ($M \pm m$)

Показатели	Исследованные группы			
	группа 1 (n=17) до	группа 2 (n=17) до	группа 1 (n=17) после	группа 2 (n=17) после
Морфометрия				
МЖП, мм	14,5±0,7°	13,7±0,1	9,4±0,3**	12,8±0,7*
ЗС, мм	11,7±0,3	11,4±0,3	8,7±0,7	10,4±0,3
ММ ЛЖ, г	290,9±4,8°	287,3±3,3	215,4±4,1*	270,8±2,9*
иММ, г/м ²	164,1±1,0°	155,9±1,3	91,3±2,7*	148,8±1,7*
КДД ЛЖ, мм	50,3±1,7	51,7±1,9	43,7±2,0	48,7±1,2
КСД ЛЖ, мм	36,3±1,9	36,5±1,5	28,7±1,9	33,8±1,1

Примечание:

* - достоверность различий показателей ($p < 0,05$) между группами 1 и 2 после лечения;

° - достоверность различий показателей ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения.

Также данные проведенного в конце 48-недельного исследования Эхо-КС свидетельствуют: отмечается нормализация параметров ДФЛЖ в группе, получавшей препарат эпросартан. Нами были отмечены достоверное ($p < 0,05$) снижение скорости диастолического наполнения, достоверное снижение скорости позднего диастолического наполнения, нормализация времени замедления кровотока позднего диастолического наполнения по сравнению с ранее полученными результатами. Достоверное ($p < 0,05$) изменение претерпело и соотношение скоро-

стей раннего и позднего диастолического наполнения, численное значение которого вернулось в поле нормальных значений.

У пациентов из группы, получавшей гипотензивную терапию антагонистом кальция, за тот же период изменения в параметрах диастолического расслабления ЛЖ статистически недостоверны (таблица 2), за исключением снижения скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ. Однако изменение этого параметра было не столь существенным, чтобы значимо изменить соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения и вернуть ему значение, свойственное нормальной диастолической функции.

Таблица 2

Показатели ДФЛЖ в подгруппах до и после 48-недельного курса терапии ($M \pm m$)

Показатель	группа 1 (n=17)		группа 2 (n=17)	
	До	После^	До	После
V max E, м/с	0,68±0,03	0,65±0,01°	0,7±0,02	0,71±0,01*
V max A, м/с	0,78±0,03	0,57±0,01°	0,77±0,04	0,69±0,01°
E/A	0,8	1,4°	0,9	1,0
IVRT, с	0,08±0,02	0,09±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01
DT, с	0,2±0,06	0,18±0,01	0,2±0,07	0,19±0,02

Примечание: * - достоверность различий показателей ($p < 0,05$) между подгруппами 1 и 2 после лечения; ° - достоверность различий показателей ($p < 0,05$) после курса терапии по сравнению с показателями до лечения; ^ - псевдонормализация показателей трансмитрального диастолического потока исключена с помощью тканевой доплерографии.

Обсуждение

Развитие ДДЛЖ на фоне АГ прогностически неблагоприятно. По современным представлениям ДДЛЖ рассматривается фактически как предшественник диастолической СН, причем при АГ основным механизмом развития ДДЛЖ считается гормональноопосредованная гиперпродукция коллагеновых волокон в стенке миокарда, существенно повышающих ее жесткость [8].

Известно, что селективные АРА обладают значительным тормозящим влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов [9]. В свою очередь уровень продукции гормонов напрямую регулируется вегетативной нервной системой. Следовательно, от гипотензивного препарата из этой группы, обладающего дополнительным симпатолитическим эффектом, можно ожидать более выраженного воздействия по нормализации диастолы.

Фактические результаты проведенного исследования подтверждают эти теоретические рассуждения. Зафиксированные нами по результатам 48 - недельного исследования достоверные изменения морфометрических показателей ЛЖ у пациентов 1 группы, а также значимое отличие в параметрах ДФЛЖ между группами к моменту повторного обследования свидетельствуют о большей эффективности выбранного препарата по сравнению со стандартной терапией. Следует заметить, что препараты



стандартной терапии тоже имеют доказанные свойства нормализации ДФЛЖ.

До сих пор нет единого мнения о тактике выбора препаратов для лечения ДДЛЖ. Основными направлениями терапии больных с выявленной ДДЛЖ являются:

1. Улучшение активного расслабления стенок ЛЖ;
2. Регресс гипертрофии ЛЖ и улучшение податливости его стенок;
3. Уменьшение объема циркулирующей крови;
4. Поддержка компенсаторной функции предсердий и контроль сердечного ритма.

Эпросартан не объединяет свойства этих четырех групп и безусловно не может быть универсальным средством выбора для терапии ДДЛЖ, но как и кандесартан в исследовании CHARM подтвердил свою высокую эффективность, хотя в данном случае нам все же не следует забывать об незначительном размере выборки. Недостаточно удовлетворительные результаты терапии ДДЛЖ антагонистом кальция у данной группы пациентов, по всей видимости, объясняется тем, что препараты этой группы, действуя на обмен кальция, улучшают активное расслабление миокарда, нарушение которого не является главным патогенетическим механизмом развития ДДЛЖ при АГ.

Вспомним теперь, что разные сартаны демонстрировали в различных ранее проведенных исследованиях неоднозначные результаты по эффективности. В связи с этим возникает вопрос: является ли группа сартанов достаточно однородной по своим эффектам.

Ответ на этот вопрос можно будет получить только при проведении новых рандомизированных исследований, где препараты этой группы будут сравниваться между собой или с препаратами других групп в стандартизованных условиях.

В очередной раз подтверждается и тезис о том, что оценка эффективности терапии АГ как и индивидуальный выбор препарата должна осуществляться комплексно с учетом заинтересованности органов мишеней снижения риска осложнения, ведь нормализация АД достигнутая в обеих группах сопровождалась различиями в морфофункциональном состоянии ЛЖ.

Заключение

Следовательно, основываясь на полученных нами результатах, можно утверждать, что применение препарата эпросартан, относящегося к группе АРА, обладающего дополнительно симпатолитическим эффектом, не только позволяет нормализовать АД, но и способствует нормализации морфометрических показателей и ДФЛЖ у пациентов с АГ различной степени тяжести. Таким образом, эпросартан можно рассматривать как действенное средство предотвращения развития СН у больных АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г., Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1, №2. - С.61-65
2. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II //Lancet. - 2000. - №355 (9215). - P.1582-1587.
3. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) //Circulation. - 2002. - №106. - P.2454-58.
4. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial //Lancet. - 2003. - №362. - P.754-55.
5. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial //Lancet. - 2003. - №362. - P.767-71.
6. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme //Lancet. - 2003. - №362. - P.759-66.
7. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction //N Engl J Med. - 2008. - №359. - P.2456-2467.
8. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation //Circulation. - 1997. - №96. - P.4065-82.
9. Kahan T. the importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension //J Hypertens Suppl. - 1998. - №16. - P.23-29

ПОСТУПИЛА: 28.09.2009