

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.Б. Тверетинов, О.Е. Зайченко

*Харьковский национальный медицинский университет
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков*

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, левый желудочек, дисфункция, периндоприл.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляет собой значимую медико-социальную проблему. Течение и прогноз ХСН во многом зависят от заболевания, послужившего причиной развития хронической сердечной недостаточности. Течение ХСН у больных ухудшается при сочетании с нарушениями ритма. При ХСН сочетаются патологические процессы, которые могут привести к развитию нарушений ритма сердечной деятельности: нарушение электролитного обмена, вегетативный дисбаланс, изменение геометрии сердца.

Лечение ХСН является важной задачей, решение которой у каждого конкретного больного приводит к снижению риска внезапной смерти и улучшению качества жизни. Адекватная терапия этой категории пациентов с учетом патофизиологических механизмов заболевания и возникающих осложнений является решением этой проблемы [3].

Уже несколько десятилетий внимание специалистов обращено на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), активация которой является главным фактором развития ХСН [2]. Центральное звено в РААС — ангиотензин II (АТ-II), который рассматривается как ведущий фактор развития гипертрофии миокарда левого желудочка, фиброза интимы, структурных изменений миокарда, почек, прогрессирования сердечной недостаточности [2, 8]. АТ-II оказывает прямое трофическое и стимулирующее воздействие на кардиомиоциты, способствуя структурно-функциональной перестройке сердечной мышцы, ее гипертрофии [3]. Непрямые эффекты АТ-II на миокард, связанные с повышением тонуса симпатической нервной системы, также способствуют развитию гипертрофии миокарда [6].

Таким образом, основную терапию при патологических состояниях, связанных с РААС, следует осуществлять посредством влияния на РААС в целом и АТ-II в частности [1, 4].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) помогают эффективно контролировать артериальное давление (АД), а также положительно влияют на ремоделирование сердечно-сосудистой системы [2, 3]. ИАПФ редуцируют или предупреждают развитие гипертрофии сердечной мышцы, способствуют улучшению функционального состояния миокарда [5]. Как известно, ИАПФ благоприятно воздействуют на миокард при выраженной и латентной дисфункции левого желудочка, способствуют уменьшению ишемии сердечной мышцы, снижают частоту аритмий [1, 7]. Вследствие выраженной вазодилатации снижается АД, тонус периферических сосудов, уменьшается пред- и постнагрузка на сердце [6]. При возникновении желудочковых нарушений ритма могут существенно ухудшаться показатели кардиогемодинамики. При частых желудочковых экстрасистолах увеличивается потребность клеток миокарда в кислороде, что нередко приводит к ишемии миокарда, а в последующем — к глобальной асинергии и значительному ухудшению сократительной способности. На этом фоне назначение ИАПФ может быть полезным и патогенетически оправданным. Сочетание положительного воздействия на центральную и периферическую гемодинамику, обусловленное нейрогуморальными сдвигами, связанными, в первую очередь, со снижением уровня АТ-II, делают использование ИАПФ у пациентов с дисфункцией миокарда и желудочковыми аритмиями особенно актуальным.

Цель работы — изучение влияния длительной терапии периндоприлом на частоту нарушений ритма, показатели гемодинамики и сократимость

миокарда у больных с дисфункцією серцевої м'язи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ІССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 59 пацієнтів с ішемічною болістю серця (ІБС), в том числі 16 жінок і 43 чоловіки в віці від 41 року до 64 років ($54,3 \pm 4,1$ років). Контрольну групу склали 16 здорових осіб, по віку і статі співставимі з основною групою.

У всіх обстежених ХСН була обумовлена хронічними формами ішемічної болізни серця (диффузною або постінфарктною кардіосклерозом) в поєднанні с артеріальною гіпертензією. 21 більший раніше переніс інфаркт міокарда в строки від 1 до 4,5 років. Решта страждали стабільною стенокардією напруження ІІ—ІІІ ФК. У всіх пацієнтів на фоні дисфункції лівого желудочка реєструвалися желудочкові екстрасистолы (ЖЭ). Функціональний стан больних оцінювали згідно класифікації NYHA. І ФК був у 21 больного, ІІ ФК — у 24, ІІІ ФК — у 14. С урахуванням даних холтеровського моніторингу ЕКГ пацієнти с ЖЭ розподілилися згідно системі градацій В. Low по наступним образом: 1 — у 19 больних, 2 — у 28, 3 — у 12 больних. С урахуванням частоти ЖЭ больні були розділені на три групи: 1-я — с частотою ЖЭ до 30 за годину (1-я градація), 2-я — с ЖЭ більше 30 за годину (2-я градація), 3-ю групу склали 12 больних (ІІ ФК — 3 пацієнта, ІІІ ФК — 9).

Начальна доза периндоприла складала 4 мг/сут, а в наступному дозу поступово збільшували до 8 мг. Лікування проводили відкритим способом без призначення плацебо. Продовжителістю лікування складала 6 нед. Функціональний клас ХСН був встановлений на основі даних клінічного обстеження і тесту 6 хвилинної ходьби. Параметри внутрісерцевої гемодинаміки і ремоделювання лівого желудочка визначали методом ехокардіоскопії і доплерокардіоскопії с використанням ультразвукової системи General Electric Logic 5. Всім пацієнтам проводили ЕКГ-дослідження в спокої по стандартній методіці с використанням 12 відведень. Частоту ЖЭ контролювали с допомогою суточного моніторингу ЕКГ, с допомогою систем CardioSoft Holter (США). Наряду с показателями кардіогемодинаміки визначали масу міокарда лівого желудочка. Величину показателів порівнювали до призначення периндоприла і в кінці лікування. При визначенні толерантності к фізичній навантаженню визначали потужність порогової навантаженню, загальний об'єм виконаної роботи, динаміку частоти серцевих скорочень, АД, зміни на ЕКГ.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методом варіаційної статистики с використанням критерію t Ст'юдента, коефіцієнта кореляції. Значення $P < 0,05$ приймали в якості показателя достовірного розлику між порівнюваними величинами.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУДЖЕННЯ

Данні ехокардіографічного дослідження і суточного моніторингу ЕКГ по групам больних приведені в табл. 1. Як видно, на фоні лікування периндоприлом в 1-й групі больних достовірно зменшуються розміри і об'єми порожнини лівого желудочка в систолу, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) при одночасному збільшенні фракції викиду (ФВ). Не відмічено значимого зміни кінцевого діастолічного розміру (КДР) і КСО, мало змінився ударний об'єм (УО). Не спостігалось достовірного зменшення АДд і загального перифіричного судинного опірності (ОПСС) ($P > 0,05$). Значимо знизилось АДс. При цьому частота ЖЭ зменшилась с 648 ± 94 до 405 ± 72 ($P < 0,05$).

У больних 2-й групи динаміка ехокардіографічних показателів була аналогічною. Не обріджає на себе увагу статистично достовірне зменшення АДс, АДд і, що особливо важливо, ОПСС. Динаміка зменшення частоти ЖЭ також була більше вираженою. Так, якщо до лікування кількість ЖЭ за добу було 10508 ± 938 , то після лікування воно зменшилось до 6095 ± 827 ($P < 0,05$).

В 3-й групі зміни розмірів і об'ємів порожнини лівого желудочка (за виключенням КДО) були статистично достовірними ($P < 0,05$). Збільшення ударного об'єму було незначительним ($P > 0,05$); ФВ значимо зросла, а АДс, АДд і ОПСС статистично достовірно знизилось ($P < 0,05$). Лікування периндоприлом сприяло зменшенню кількості желудочкових екстрасистол с 11901 ± 1011 до 7228 ± 986 в добу ($P < 0,05$).

Представляє визначений інтерес висвітлення, як довготривале лікування периндоприлом впливає на частоту порушень ритму, показателі гемодинаміки і скоротимість міокарда у больних с дисфункцією серцевої м'язи. Для цих цілей було обрано 34 больних с недостаточністю кровообігу І—ІІ ФК і ЖЭ с частотою до 30 або менше за годину. Лікування периндоприлом проводили в термін 10 міс. Контроль за частотою ЖЭ здійснювали с допомогою суточного моніторингу. Наряду с показателями кардіогемодинаміки визначали масу міокарда лівого желудочка. Величину показателів порівнювали до призначення периндоприла і в кінці лікування. Динаміка показателів гемодинаміки і частоти ЖЭ приведена в табл. 2. Встановлено, що на фоні довготривалого лікування периндоприлом зменшилась товщина міжжелудочкової перегородки в систолу (ТМЖПс) с $(12,9 \pm 1,1)$ до $(10,1 \pm 0,8)$ мм ($P < 0,05$), товщина задньої стінки лівого желудочка в систолу (ТЗСЛЖс) с $(11,9 \pm 0,9)$ до $(8,6 \pm 0,6)$ мм ($P < 0,05$). Не вдалось визначити значимого зміни розмірів порожнини лівого желудочка в діастолу, а кінцевий систолічний розмір зменшилась с $(4,16 \pm 0,24)$ до $(3,6 \pm 0,10)$ см ($P < 0,05$). При цьому збільшилась ФВ с $(47,9 \pm 2,9)$ до $(57,4 \pm 2,6)$ % ($P < 0,05$), зрос УО с $(68,5 \pm 2,2)$ до $(74,6 \pm 2,1)$ см³ ($P < 0,05$). Статистично значимо

Таблиця 1. Данні ехокардіографічного дослідження і суточного моніторингу хворих в динаміці лікування периндоприлом

Показатель	До лікування	Після лікування	P
1-я група			
АДс, мм рт. ст.	139,4 ± 5,2	123,1 ± 4,3	< 0,05
АДд, мм рт. ст.	84,9 ± 4,8	79,0 ± 5,3	> 0,05
КСР, см	4,24 ± 0,18	3,7 ± 0,16	< 0,05
ҚДР, см	5,41 ± 0,31	5,11 ± 0,29	> 0,05
КСО, см ³	79,4 ± 2,0	59,8 ± 1,95	< 0,05
ҚДО, см ³	142,5 ± 6,8	123,9 ± 4,9	< 0,05
УО, см ³	63,3 ± 4,1	64,6 ± 5,7	> 0,05
ФВ, %	44,2 ± 2,0	52,33 ± 3,4	< 0,05
ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1810,34 ± 131,2	1629,81 ± 142,4	> 0,05
Частота ЖЭ в сутки	648 ± 94	405 ± 72	< 0,05
2-я група			
АДс, мм рт. ст.	143,4 ± 5,1	128,6 ± 4,9	< 0,05
АДд, мм рт. ст.	88,3 ± 3,9	72,2 ± 2,8	< 0,05
КСР, см	5,10 ± 0,20	4,28 ± 0,19	< 0,05
ҚДР, см	6,25 ± 0,31	5,59 ± 0,26	> 0,05
КСО, см ³	123,16 ± 11,40	81,3 ± 8,9	< 0,05
ҚДО, см ³	196,8 ± 12,1	155,6 ± 11,9	< 0,05
УО, см ³	73,1 ± 3,2	75,8 ± 4,6	> 0,05
ФВ, %	40,3 ± 1,6	49,40 ± 2,3	< 0,05
ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1894,50 ± 158,4	1481,90 ± 138,6	> 0,05
Частота ЖЭ в сутки	10508 ± 938	6095 ± 827	< 0,05
3-я група			
АДс, мм рт. ст.	144,9 ± 7,3	121,5 ± 6,9	< 0,05
АДд, мм рт. ст.	89,6 ± 3,6	76,8 ± 3,2	> 0,05
КСР, см	5,28 ± 0,30	4,5 ± 0,10	< 0,05
ҚДР, см	6,21 ± 0,24	5,81 ± 0,12	> 0,05
КСО, см ³	129,3 ± 10,6	97,5 ± 9,8	< 0,05
ҚДО, см ³	194,1 ± 13,4	166,9 ± 12,1	> 0,05
УО, см ³	65,8 ± 3,5	69,6 ± 3,8	> 0,05
ФВ, %	34,6 ± 1,98	41,57 ± 2,13	< 0,05
ОПСС, дин·с ⁻¹ ·см ⁻⁵	1915,60 ± 121,4	1580,35 ± 129,0	> 0,05
Частота ЖЭ в сутки	11901 ± 1011	7228 ± 986	< 0,05

уменьшилась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с (155,54 ± 4,8) до (143,12 ± 3,4) г (P < 0,05). Наряду с этим снизилось количество ЖЭ за сутки с 714 ± 81 до 208 ± 79 (P < 0,05).

Для оценки влияния терапии ИАПФ на толерантность к физической нагрузке больным 1-й группы (I—II ФК по NYHA с редкими ЖЭ) проведен тест на велоэргометре до и после лечения периндоприлом. Пробу провели 19 больным, причем в 8 случаях экстрасистолы на ЭКГ перед велоэргометрией не регистрировались. До терапии периндоприлом тест с физической нагрузкой оказался положительным у 14 (73,6%) пациентов. Наряду с этим ЖЭ при проведении теста были спровоцированы у 6 из 8 больных (без ЖЭ в состоянии покоя), при-

чем у троих из них на ЭКГ регистрировалась и депрессия сегмента ST. Величина пороговой нагрузки до лечения составила (35,3 ± 2,1) Вт, а общий объем выполненной работы — (1450,1 ± 148,4) кгм.

В результате проведенной терапии тест на велоэргометре оказался положительным у 12 больных (63,2%). ЖЭ на фоне пробы появилась у 3 пациентов, а у одного параллельно регистрировалась депрессия сегмента ST на ЭКГ. При этом величина пороговой нагрузки возросла до (49,8 ± 0,1) Вт, а общий объем выполненной работы — до (2118,8 ± 151,4) кгм. Разница в сравнении с показателями до лечения статистически достоверна (P < 0,05). Это свидетельствует о том, что позитивные кардиогемодинамические сдвиги на фоне ле-

Таблиця 2. Показатели гемодинамики и сократительной функции миокарда при длительном лечении периндоприлом у больных с ХСН и дисфункцией левого желудочка и желудочковой экстрасистолией

Показатель	До лечения	После лечения	P
АДс, мм рт. ст.	138,8 ± 3,6	129,1 ± 3,0	< 0,05
АДд, мм рт. ст.	82,6 ± 4,0	76,4 ± 5,1	> 0,05
ТМЖПс, мм	12,9 ± 1,1	10,1 ± 0,8	< 0,05
ТЗСЛЖс, мм	11,9 ± 0,9	8,6 ± 0,6	< 0,05
КСР, см	4,16 ± 0,24	3,6 ± 0,10	< 0,05
ҚДР, см	5,40 ± 0,20	5,18 ± 0,12	> 0,05
КСО, см ³	74,6 ± 4,8	55,2 ± 3,4	< 0,05
ҚДО, см ³	142,0 ± 6,1	129,0 ± 5,9	> 0,05
УО, см ³	68,5 ± 2,2	74,6 ± 2,1	< 0,05
ФВ, %	47,9 ± 2,9	57,4 ± 2,6	< 0,05
ММЛЖ, г	155,54 ± 4,8	143,12 ± 3,4	< 0,05
Частота ЖЭ в сутки	714 ± 81	208 ± 79	< 0,05

чения ИАПФ способствуют не только уменьшению количества желудочковых экстрасистол, но и увеличению толерантности к физической нагрузке.

ВЫВОДЫ

Назначение ИАПФ периндоприла больным с дисфункцией левого желудочка улучшает показатели, характеризующие состояние сократительной функции миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке. Динамика улучшения показателей эхокардиографии и снижения

частоты ЖЭ заметнее у пациентов с ХСН более высокого функционального класса.

Длительная терапия периндоприлом способствует уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка, улучшает показатели гемодинамики и внутрисердечной кинетики, снижает частоту желудочковых нарушений ритма.

Результаты исследования позволяют рекомендовать периндоприл в качестве средства длительной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца, роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 2.— С. 8—12.
2. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 2.— С. 89—97.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность.— 2002.— № 1.— С. 7—11.
4. Елесеєв О.М. Результаты исследования EUROPA в развитии: механизмы благоприятного влияния периндоприла на течение ИБС и снижение смертности от нее // Терапевтический архив.— 2005.— № 2.— С. 83—85.
5. Оценка эффективности применения периндоприла для вторичной профилактики сердечно-сосудистых забо-

леваний при стабильном течении ишемической болезни сердца: исследование EUROPA // Доказательная кардиология.— 2003.— № 2.— С. 5—9.

6. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // Eur. Heart J.— 2006.— Vol. 27, N 19.— P. 2338—2345.

7. Fox K.M., EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet.— 2003.— Vol. 362.— P. 782—788.

8. McCarthy J.J., Parker A., Salem R. et al. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2004.— Vol. 13, N 1 — P. 101—106.

**КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ
ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

О.Б. Тверетинов, О.Є. Зайченко

Досліджено гемодинамічну ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) периндоприлу в пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка та аритміями. Показано, що під впливом терапії ІАПФ у хворих з дисфункцією лівого шлуночка на тлі поліпшення кардіогемодинамічних показників значно знижується частота шлуночкових екстрасистол та зменшується їхня градація. З'ясовано, що тривала терапія ІАПФ сприяє регресії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, зменшенню кількості шлуночкових екстрасистол.

**CARDIOHEMODYNAMIC EFFECTIVICITY OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME
INHIBITORS IN THE PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE**

A.B. Tveretinov, O.E. Zaichenko

The study has been held for the hemodynamic efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors perindoprilum in the patients with left ventricular dysfunction and arrhythmias. It has been shown that ACE Inhibitors treatment of patients with left ventricular dysfunction and arrhythmia resulted in the decrease of the number of premature ventricular beats and lowering of their gradation against the background of the improvement of cardio-hemodynamic indices. It was established that the long-term ACE Inhibitors therapy promoted the regression of myocardial hypertrophy of left ventricular, as well as the decrease of the number of premature ventricular beats.